

SÉRIE A: 55

N° D'ORDRE

63

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

A. DAUMAS

Pharmacien de 1^{re} Classe

PREMIÈRE THÈSE. — Nouvelles contributions expérimentales
sur la coagulation du sang, et plus particulièrement
sur le rôle des sels de chaux dans la production de la
fibrine.

DEUXIÈME THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

SOUTENUES LE

8 mai

DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. DASTRE..... *Président.*

HÉROUARD..... } *Examineurs.*

G. BERTRAND... }

PARIS

LIBRAIRIE DES FACULTÉS DE MÉDECINE

OLLIER HENRY

26, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

Anciennement, 8, rue Casimir-Delavigne

1911

1111

SÉRIE A : 55

N° D'ORDRE
63

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

A. DAUMAS

Pharmacien de 1^{re} Classe

PREMIÈRE THÈSE. — Nouvelles contributions expérimentales
sur la coagulation du sang, et plus particulièrement
sur le rôle des sels de chaux dans la production de la
fibrine.

DEUXIÈME THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

SOUTENUES LE

8 mai

DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN



MM. DASTRE.....	} <i>Président.</i>
HÉROUARD.....	
G. BERTRAND...	

PARIS

LIBRAIRIE DES FACULTÉS DE MÉDECINE

OLLIER HENRY

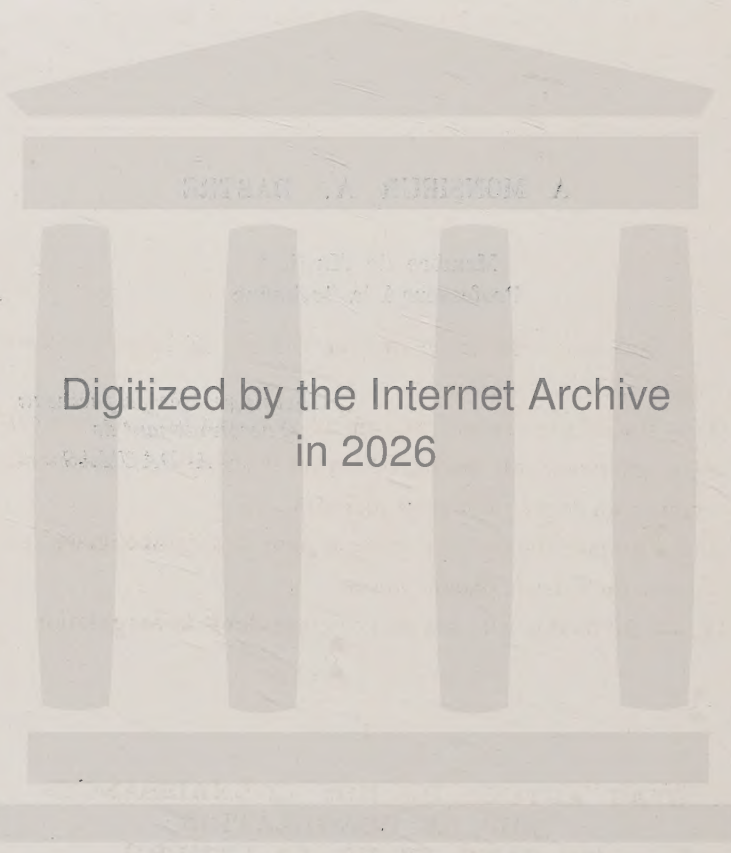
26, rue Monsieur-le-Prince, VI^e
Anciennement, 8, rue Casimir-Delavigne

1911

A MONSIEUR A. DASTRE

Membre de l'Institut
Professeur à la Sorbonne

*Hommage très respectueux
et reconnaissant de*
A DAUMAS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

NOUVELLES CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES
SUR LA
COAGULATION DU SANG

ET PLUS PARTICULIÈREMENT SUR LE RÔLE
DES SELS DE CHAUX DANS LA PRODUCTION DE LA FIBRINE

- I. — État actuel de nos connaissances sur la coagulation du sang et de la lymphe.
- II. — Spécificité des sels de calcium. Ce sont les ions calcium qui interviennent; les ions baryum et strontium également, mais à un degré infiniment moindre.
- III. — Affinité élective du calcium pour la thrombokinasé; ce qui caractérise le plasma fluoré.
- IV. — Du double rôle des ions calcium dans la coagulation.

I

ÉTAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES
SUR LA COAGULATION
DU SANG ET DE LA LYMPHE

Le phénomène de la coagulation du sang et de la lymphe demeure encore obscur malgré les efforts de plusieurs

générations de physiologistes, dont l'ardeur a redoublé pendant ces derniers temps, pour en pénétrer le mécanisme.

Si d'un côté on est arrivé à connaître plusieurs des conditions qui président à sa production, de l'autre, sa complexité s'est révélée de plus en plus grande, d'où un continuel recul du problème.

Cependant, chaque nouvelle étape est marquée par du terrain gagné ; par des connaissances positives acquises.

On peut dire (ARTHUS, 1890) (1) : « Le phénomène de la coagulation du sang est essentiellement caractérisé par la formation de la fibrine. Cette fibrine, qui ne préexiste pas dans le plasma sanguin, se produit hors de l'organisme par la transformation, par le dédoublement, de la substance fibrinogène du plasma, sous l'influence d'un agent que ses propriétés rapprochent des ferments solubles, dérivé lui-même des éléments figurés du sang et notamment des leucocytes. »

Nous tendons à admettre aujourd'hui que la substance fibrinogène est d'origine hépatique, que le fibrinogène est un produit de la sécrétion interne du foie (2). Quant à l'agent de la transformation du fibrinogène en fibrine, le fibrin-ferment ou thrombine, sa nature enzymatique a été mise en doute par quelques auteurs. Il est néanmoins acquis que, à l'instar d'enzymes bien caractérisés, cet agent

1. ARTHUS, *La coagulation du sang*, (Scientia). Paris, n° 5, p. 7.

2. DOYON, *Incoagulabilité du sang provoquée par le chloroforme*. Rôle du foie. C. R. Soc. Biol. 1905, janvier, LVIII-30-31.

est le produit de plusieurs facteurs, dont les sels de chaux de nature minérale.

ARTHUS et PAGES ont insisté nettement, les premiers, sur le rôle que les sels de chaux jouent dans la coagulation ; rôle qu'ils ont rattaché d'abord à la transformation du fibrinogène en fibrine, celle-ci étant considérée comme un composé calcique.

D'après les vues de PEKELHARING, généralement admises à l'heure actuelle, les sels de chaux seraient, au contraire, les agents directs de la transformation d'une substance qui n'est pas le fibrin-ferment mais qui le devient par leur addition.

Nous verrons dans la suite que c'est le calcium ion qui intervient et que cette intervention se vérifie en deux moments distincts et à deux concentrations moléculaires différentes de ce métal.

Au fur et à mesure que l'étude de la coagulation du sang a été poursuivie de plus près et plus méthodiquement, sa complexité s'est révélée de plus en plus grande. S'il y a dix ans, ARTHUS trouvait déjà qu'on pouvait distinguer dans cet intéressant phénomène au moins deux phases successives (1), quelques années après (2), il y distinguait trois et même quatre phénomènes élémentaires :

- 1) Production du profibrin-ferment par les leucocytes ;

1. ARTHUS, *loc. cit.*, p. 15.

2. ARTHUS et N. KOZLOVA, *Le Liquide de Capodiceci* (*Ach. Int. de Physiol.*, vol. VI, fasc. I, p. 76, 1908).

2) Transformation du profibrin-ferment en fibrin-ferment par les sels calciques du plasma sanguin ;

3) Action du fibrin-ferment sur le fibrogène et production de la fibrine engendrée ;

4) Mais ce phénomène est encore plus complexe que ne le représente ARTHUS dans ce dernier travail où il se montre encore aussi attaché à l'ancienne nomenclature qu'à la théorie classique de la coagulation du sang. On peut s'en convaincre aisément en portant les yeux sur le mémoire de M. NOLF qui précède celui d'ARTHUS dans le fascicule du 10 février 1908 des *Archives internationales de Physiologie*.

Il n'y est plus fait mention du nom de fibrin-ferment, il y est seulement question de thrombozyme, thrombogène, leucothrombine, vasothrombine, hépatothrombine, de cytozyme ou de thrombokinase, sans compter leurs anti ; le fibrin-ferment n'est plus l'agent principal mais un produit accessoire de la coagulation. La fibrine seulement demeure, comme dans la théorie classique, le produit essentiel de la coagulation, malgré le désir évident de transformer de fond en comble les idées dominantes, que M. NOLF manifeste dans la série des mémoires qu'il a publiée depuis trois ans sur le sujet et à laquelle appartient (portant le numéro 8) le mémoire en question.

La conclusion à laquelle est arrivé M. NOLF en résumant ses nombreuses publications antérieures, dans l'article qu'il a fait paraître le 15 juillet 1909 (1), est la

1. NOLF, *La Coagulation du sang* (Rev. génér. des Sc. Paris, n° 13, 1909).

suivante : le fibrin-ferment n'est même plus considéré comme un produit accessoire de la coagulation ; « il n'a aucune signification, ni utilité », il est même absent chez les poissons.

Les deux physiologistes, ARTHUS et NOLF représentent évidemment deux tendances différentes. Nous retiendrons de leurs mémoires plusieurs faits d'un intérêt capital pour l'étude de la coagulation.

Du premier, le rôle des sels de calcium dans la coagulation, les propriétés des fluorures et des oxalates alcalins vis-à-vis de la coagulabilité du sang.

Du second, son érudite et minutieuse analyse expérimentale des manifestations les plus différentes de ces mêmes phénomènes de coagulation, lui sachant gré particulièrement d'avoir appelé notre attention sur des expériences peu connues en France, telles que l'expérience de RANSCHENBACH (1883) (1) qui ne figure pas dans les bibliographies publiées par ARTHUS (à plusieurs reprises sur ce sujet) ; expérience qui démontre que les leucocytes ne sont pas capables de faire coaguler tous les milieux contenant du fibrinogène. Les expériences de WOOLDRIDGE où l'on voit qu'une émulsion de leucocytes ne fait pas coaguler une solution de fibrinogène pure alors qu'elle fait coaguler le plasma de peptone : expériences qui ont amené A. SCHMIDT à sa troisième et dernière manière de

1. « Ueber die Wechselwirkungen zwischen Protoplasma und Blutplasma », I. D., 1883.

voir, et plus récemment MORAWITZ, SPIRO et d'autres physiologistes à la théorie nouvelle de la coagulation que M. NOLF résume clairement, dans son dernier article, de la façon suivante :

« Le plasma du sang circulant contient le fibrinogène et le thrombogène. Après extravasation, les leucocytes abandonnent leur thrombokinasé ; cette thrombokinasé transforme le thrombogène en thrombine et la coagulation s'en suit. »

De 1903 à 1905, bien avant les publications de FULD, SPIRO et MORAWITZ, MM. DASTRE et STASSANO ont poursuivi, méthodiquement et indépendamment de toute idée préconçue, de nombreuses expériences sur la coagulation du sang, expériences qui les ont conduits à envisager ce phénomène d'une façon aussi complexe que ces derniers auteurs, tout en ne ressemblant à leur conception que dans ses grands traits seulement.

Mais comme leur manière de voir a présidé à l'étude qui forme l'objet du présent travail que nous avons entrepris sur les conseils de M. STASSANO, ils nous ont obligeamment autorisé à résumer dans ces pages les principales expériences et les conclusions qui s'en dégagent.

Ces physiologistes emploient comme facteurs essentiels deux sortes d'éléments : 1° des leucocytes ; 2° un liquide test coagulable.

Les leucocytes ont deux origines :

1° Ils sont puisés avec un tube effilé dans le péritoine du cobaye préparé *ad hoc* ;

2° Ils proviennent du dépôt, séparé à froid, de la sérosité péritonéale du cheval.

Le liquide test coagulable est la portion liquide de cette même sérosité péritonéale séparée, toujours à froid, du dépôt globulaire formulé à basse température.

Ceci posé, voici les expériences :

EXPÉRIENCE I

On prend une certaine quantité de leucocytes en les puisant à l'aide d'une pipette effilée dans le péritoine d'un cobaye où l'on a déterminé au préalable un afflux considérable de ces cellules migratrices par une injection de bouillon ou simplement d'eau salée isotonique stérile ; on les verse ensuite dans de la sérosité péritonéale de cheval et l'on remarque que cette addition n'y engendre pas la moindre trace de fibrine. Pas davantage de coagulation, si l'on ajoute des sels de chaux au mélange et si on porte celui-ci à 37 ou 38 degrés, ce qui, en général, favorise considérablement les phénomènes de coagulation.

Cette expérience est en complet désaccord avec la théorie classique de la coagulation, qui fait des leucocytes les agents de la transformation du fibrinogène en fibrine en présence des sels de chaux.

Elle réussit toujours, comme il vient d'être dit, à la condition expresse que l'on ait soin de ne pas aspirer avec l'exsudat riche en leucocytes la plus petite quantité de

sang (il est indispensable pour cela de brûler les tissus que l'on doit traverser avec la pipette effilée pour pénétrer dans le péritoine du cobaye).

Si, au contraire, l'on ajoute au mélange de leucocytes et de sérosité péritonéale de cheval une trace de sang ou de sérum frais (1/10 de goutte pour 3 centimètres cubes de mélange) on voit apparaître en peu de temps un coagulum.

Les dimensions de ce coagulum et la rapidité avec laquelle il se forme sont proportionnels au nombre de leucocytes introduits dans la sérosité de cheval, la trace de sang ou de sérum additionnée et la température ambiante ne variant pas.

Contre-épreuve

D'autre part, la trace de sang ou de sérum nécessaire pour rendre les leucocytes capables de produire la fibrine est incapable à elle seule de faire apparaître le plus petit coagulum de fibrine, ainsi que l'établissent pour chaque expérience les tubes témoins disposés à cet effet.

Cette trace de sang ou de sérum peut être remplacée par l'addition d'une petite quantité d'eau salée isotonique ayant circulé dans les vaisseaux d'un animal (chien) saigné à blanc, après que cette eau a été débarrassée, par centrifugation, de tout élément figuré sanguin.

Cette eau de lavage des vaisseaux, même si elle est ajoutée en quantité considérable à de la sérosité périto-

néale de cheval, n'y provoque pas la formation du moindre caillot.

Les conclusions que l'on est autorisé à tirer des expériences de MM. DASTRE et STASSANO sont les suivantes :

1° Que les leucocytes sont incapables à eux seuls d'engendrer la fibrine dans la sérosité péritonéale du cheval considérée comme une solution naturelle du fibrogène ;

2° Que dans le plasma circulant il existe un élément non figuré, partant humoral, d'origine vraisemblablement vasculaire qui permet aux leucocytes d'accomplir la fonction que la théorie classique de la coagulation leur attribue depuis les expériences de Mantegazza. C'est l'agent-sérum de MM. DASTRE et STASSANO.

Cet élément humoral du sang agit-il directement sur les leucocytes en les stimulant à produire, à émettre du fibrin-ferment ? ou indirectement en rendant actif, en sensibilisant le zymogène mis en liberté par les leucocytes lorsqu'ils sont extravasés ou irrités autrement ?

EXPÉRIENCE II

On centrifuge de la sérosité péritonéale de cheval où de nombreux leucocytes ont séjourné pendant quelque temps (une demi-heure suffit) à la température de 37-38 degrés ; on obtient un dépôt d'éléments cellulaires et un liquide surnageant, entièrement libre d'éléments figurés, celui-ci coagule parfaitement par l'addition d'une trace de sang

ou de sérum frais. Il coagule, en l'absence des leucocytes, comme il coagulait tout à l'heure dans l'expérience I.

On lave le dépôt de leucocytes dans de l'eau isotonique ou dans la sérosité péritonéale ; on les sépare rapidement (quatre à cinq minutes) par centrifugation de ce liquide de lavage. On les agite avec de la sérosité péritonéale fraîche (préparée à froid) ; on laisse subsister le contact à 37-38 degrés pendant une demi-heure comme précédemment (expérience I).

1^o Cette sérosité péritonéale (séparée à froid), liqueur test, à laquelle on ajoute le sérum nécessaire, ne coagule plus ;

2^o Ces expériences montrent que les leucocytes extraits du liquide abandonnent à l'étuve et retiennent à la température basse un produit qui joue un rôle capital dans la coagulation.

C'est ce produit leucocytaire qui, mis en présence du sérum (agent sérum), exerce l'action généralement assignée au fibrin-ferment.

Ces expériences éclairent donc : le rôle des leucocytes (excrétion d'un produit) dans la coagulation ; les circonstances de la production de cette substance (sécrétion pré-mortelle) activée par l'élévation de température.

Elles montrent enfin un côté non encore envisagé de l'influence retardatrice du froid sur la coagulation du sang, à savoir l'action du froid sur la sécrétion leucocytaire.

Comment désigner ces deux éléments qui se complètent

pour former le fibrin-ferment prenant respectivement naissance, le premier dans les leucocytes, le second dans le plasma circulant.

MM. DASTRE et STASSANO, qui attachent naturellement une bien médiocre importance aux noms et qui savent combien les nouvelles désignations compliquent la compréhension de faits déjà bien complexes, ne tiennent pas à créer de nouveaux vocables; néanmoins, pour parler la langue des auteurs récents, on pourrait adopter pour le premier de ces deux éléments le nom de *prothrombine* déjà proposé par A. SCHMIDT. Pour le second, dont le rôle est de compléter l'action du produit libéré par les leucocytes, on pourrait se servir de la dénomination d'*hémokinase* ou de *thrombokinase*, nom déjà introduit par Morawitz depuis 1905.

Cependant, il y a une observation à faire: les noms de prothrombine et de thrombokinase vont plus loin que les expériences que nous venons d'indiquer: celles-ci établissent simplement que le fibrin-ferment ou thrombine est le résultat de l'action réciproque du *produit leucocytaire* sur l'*agent sérum*.

Les noms de prothrombine et de thrombokinase ainsi appliqués préjugent le mécanisme même de cette action réciproque et nous indiquent le rôle de chaque facteur, à savoir: que la *sécrétion leucocytaire* est la matière même du ferment futur et qu'elle se transforme en *celui-ci* sous l'action excitante de l'*agent sérum*.

C'est d'ailleurs exactement le contraire de ce que suppose MORAWITZ pour qui la prothrombine est l'agent sérum et la **kinase** la sécrétion leucocytaire.

Une expérience **que nous** relaterons dans la suite a obligé MM. DASTRE et STASSANO à prendre le contre-pied de l'interprétation de MORAWITZ : c'est une expérience qui montre que le coagulum est en rapport avec la quantité de sécrétion leucocytaire, c'est-à-dire avec le *nombre des leucocytes*; tandis que *l'agent sérum* n'aurait aucun rapport quantitatif avec la fibrine.

On peut voir par ce qui précède que MM. DASTRE et STASSANO ont été amenés par leurs propres expériences à envisager la coagulation du sang d'une façon à la fois analogue et différente à la troisième et dernière manière de voir de A. SCHMIDT et à la récente interprétation de FULD, SPIRO et MORAWITZ.

D'après leurs résultats, les leucocytes demeurent, comme il a été admis par tous les physiologistes indistinctement jusqu'à la dernière publication de A. SCHMIDT, les producteurs de la coagulation et non pas, ainsi que A. SCHMIDT a fini par le penser et MORAWITZ par l'affirmer à son tour, *les excitateurs de la transformation de la prothrombine en thrombine*, et c'est au contraire dans le plasma circulant que les expériences ci-dessus de MM. DASTRE et STASSANO placent *cet élément exciteur*, l'hémo ou thrombokinase.

En résumé, le phénomène de la coagulation du sang peut s'expliquer de la façon suivante :

1° Production de la prothrombine par les leucocytes ;

2° Transformation de la prothrombine par la thrombokinasé du plasma circulant ;

3° Action de la thrombine sur le fibrinogène et production de la fibrine.

Voyons quel est le rôle du calcium dans chacune de ces phases.

II

SPÉCIFICITÉ DES SELS DE CALCIUM

Depuis les travaux d'Arthus et Pagès datant de 1890 on sait que le rôle des sels de chaux dans la coagulation du sang est tout à fait spécifique.

Alexandre SCHMIDT presque dès le début de ses recherches classiques sur la coagulation du sang, avait prétendu que la présence des sels neutres, du chlorure de sodium plus particulièrement, était nécessaire à la coagulation. Sous la désignation de sels neutres A. SCHMIDT englobait tous les sels à réaction neutre d'alcalis et de terres alcalines, le chlorure de calcium, comme le chlorure de sodium ou de magnésium indistinctement. Cette désignation d'ailleurs est très impropre car dans ce groupe on comprend le phosphate de soude ordinaire (disodique) qui est un sel chimiquement acide, tandis qu'on en exclut les oxalates et les fluorures qui, au contraire, sont de véritables sels neutres chimiquement parlant aussi bien que vis-à-vis du tournesol.

C'est Green (1) le premier qui attacha à un sel de cal-

1. *Journal of physiology*, VIII, p. 354.

cium, le sulfate de calcium, une importance particulière en montrant que toutes les fois que le sang est devenu incoagulable ou tout au moins lentement coagulable, à la suite d'addition de sulfate de magnésie ou d'injection d'extrait de têtes de sangsues ou de protéoses, on peut lui rendre sa coagulabilité primitive en y ajoutant du sulfate de chaux en solution aqueuse.

RINGER et SAINSBURY (1) (1890) montrèrent ensuite que cette propriété de favoriser la transformation du fibrinogène en fibrine n'est pas exclusive au sulfate de chaux, mais appartient à tous les sels solubles de calcium, et en général, aux sels du groupe calcium, baryum et strontium, quoique bien moins accusée chez ces derniers.

Il est à retenir que GREEN se bornait à attribuer à ces sels le simple rôle d'agents favorisateurs et non celui d'agents nécessaires.

FREUND (2) donne une autre explication du rôle du calcium : dans le sang circulant les sels de calcium sont contenus dans le plasma ; les globules contiennent les phosphates d'alcalis. Lors de leur sortie des vaisseaux les globules laissent transsuder les phosphates solubles et ceux-ci, réagissant sur les sels de calcium du plasma, produiraient un précipité, de phosphate de calcium entraînant mécaniquement la fibrine.

STRAUCH (3) fit l'expérience suivante : Si l'on prend des

1. *Journal of Physiology*, XI, p. 369.

2. FREUND, *Medic. Jahrb.*, 1888, p. 259.

3. STRAUCH, Cité par Freund. Thèse de Dorpat, 1889.

transsudats séreux non spontanément coagulables, tels que les transsudats péricardique et péritonéal de cheval, on ne peut pas les faire coaguler par addition de chlorure ou de phosphate de calcium.

Si au contraire, on les additionne de sérum sanguin ou de fibrin-ferment, ils coagulent.

ARTHUS (1) alla beaucoup plus loin et démontra que la présence de sels de chaux est nécessaire pour la coagulation. La démonstration repose sur l'expérience suivante : On met du phosphate de chaux en suspension dans de la sérosité péritonéale ou péricardique de cheval qui ne coagule pas spontanément. On dissout ensuite ce phosphate dans le mélange en y faisant barboter un courant d'acide carbonique. L'excès de phosphate est séparé par filtration ou par centrifugation.

Cette sérosité est partagée en deux lots : Dans le premier on reprecipite le phosphate en chassant tout l'acide carbonique par un courant d'air.

On verse alors dans chacun d'eux un nombre égal de gouttes de sérum.

Peu de temps après, la sérosité qui renferme le phosphate dissous coagule ; au contraire, celle qui est décalcifiée demeure liquide.

Cette expérience, comme nous le verrons dans la suite, n'envisage que l'action favorisante du calcium dans la formation de la fibrine (déterminée par le fibrin-ferment déjà

1. ARTHUS, *Rech. sur la Coag. du Sang* (Th. sc. nat. Paris, 1890).

formé). Or, comme nous le démontrerons, le calcium intervient d'une manière beaucoup plus spécifique dans la formation du fibrin-ferment lui-même. Aussi, cette expérience n'a pas toute la portée qu'ARTHUS voulait lui attribuer. Autrement convaincante et démonstrative est l'autre expérience sur laquelle ARTHUS s'appuyait pour soutenir que la présence des sels solubles de chaux dans le sang est indispensable pour la coagulation. Cette expérience est basée sur le raisonnement suivant :

La présence de sels solubles de chaux est une condition nécessaire à la coagulation ; l'addition au sang à sa sortie des vaisseaux, de substances capables d'y précipiter immédiatement les sels de chaux qu'il renferme devra le rendre incoagulable. L'expérience donna raison à ARTHUS et à son collaborateur M. PAGÈS, ils furent ainsi amenés à découvrir les propriétés si précieuses des oxalates, des fluorures et des savons d'alcali vis-à-vis de la coagulation du sang et ont ainsi établi les premiers le rôle des sels solubles de calcium dans le phénomène (1).

La démonstration du rôle des sels solubles dans la coagulation du sang ne pouvait être ainsi plus parfaite ni plus fertile en résultats. C'est en effet grâce à l'emploi de ces anticoagulants que l'on est arrivé à préparer ces différents plasmas (plasma fluoré, plasma oxalaté) qui ont permis d'approfondir considérablement la connaissance de la coagulation du sang. Ces plasmas ne sont pas toutefois com-

1. ARTHUS et PAGÈS *Arch. de Physiol.*, 1890, p. 739.

plètement décalcifiés; ils contiennent, ainsi que l'a établi HAMMARSTEN, des combinaisons calciques (1).

Alex. SCHMIDT (2) n'accepta pas la démonstration de ARTHUS et PAGÈS et ce fut un bien, car pour réfuter le nouveau point de vue, il appela l'attention des physiologistes sur le citrate de soude, le premier corps d'une nouvelle série d'agents anticoagulants. Le citrate de soude et les autres corps de cette série, sans précipiter les sels de chaux de leur solution dans le sang, empêchent également ces sels de prendre part à la formation de la fibrine par un mécanisme différent, à savoir : en diminuant le degré de dissociation en ions de ces sels, ce qui revient à une autre sorte d'immobilisation que la précipitation.

Le métaphosphate et le pyrophosphate de soude appartiennent aussi à cette série d'agents anticoagulants.

A l'époque de cette discussion l'étude de la dissociation des sels en ions dans leur dissolution, n'était pas encore assez avancée pour intéresser les physiologistes. Aussi ARTHUS répondit par la simple logique à A. SCHMIDT :

« Vous nous dites que les citrates sont anticoagulants bien qu'ils ne précipitent point les sels de chaux : D'accord, mais qu'est-ce que cela prouve ? On n'a jamais prétendu que le seul moyen de rendre le sang incoagulable était de le décalcifier. Ah ! si vous aviez montré qu'un sel capable

1. HAMMARSTEN, *Zeitsch. f. Physiol. Chemie*, XXII, p. 333.

2. A. SCHMIDT, *Weitere Beiträge zur Blutlehre*, 1885.

de précipiter les sels de chaux et de les précipiter totalement ne possédait pas, à la dose où il serait décalcifiant, la propriété de rendre le sang incoagulable, nous nous rendrions immédiatement à vos raisons ; mais cela, vous ne l'avez point démontré, et tant que vous ne l'aurez pas démontré, nous avons le droit de ne pas tenir compte de vos objections. »

ARTHUS (1) avait certainement raison, et c'est à lui que revient l'honneur d'avoir mis en évidence la spécificité des sels solubles de calcium dans le phénomène de la coagulation. Il le démontre encore par l'expérience suivante :

Si on ajoute au sang oxalaté à 1 pour 1.000 2 grammes pour 1.000 de chlorure de magnésium, on ne précipite pas d'oxalate et le sang reste incoagulable. Si à ce sang on ajoute du sulfate de calcium à la dose de 4 centimètres cubes de solution saturée (représentant 1 cgr. de sel) pour 100 centimètres cubes de sang oxalaté magnésié on en provoque la coagulation. La coagulation se produit donc en présence d'oxalate de calcium.

On pourrait objecter que le chlorure de magnésium contrebalance l'action de l'oxalate ; il suffirait alors d'un excès de ce sel pour empêcher ce phénomène. Or, il n'en est rien. Un excès de sel de calcium seul provoque la coagulation. La coagulation n'est empêchée par l'oxalate que parce qu'il précipite les sels solubles de calcium.

1. ARTHUS, *Arch. de Physiol.*, p. 47, 1896.

SABBATANI (1) a montré ensuite que l'activité de ces sels appartient à leurs ions calcium : au-dessous d'une certaine concentration en ces ions calcium le sang reste liquide.

Il établit que dans la coagulation, la présence de calcium est indispensable ; de plus, ce calcium doit se trouver à l'état de ion.

Le citrate trisodique, quand il se trouve dans le rapport de 3 molécules pour un atome de calcium, l'immobilise complètement et cela aussi bien pour les réactions chimiques ordinaires que pour les réactions coagulantes du sang.

La quantité de calcium ion minimum suffisante pour la coagulation du sang est très petite ; beaucoup moindre que la quantité de calcium (ionisé ou non) qui se trouve normalement dans le sang.

Il existe une concentration de calcium ion minimum suffisante pour la coagulation au-dessous de laquelle le sang reste liquide et il reste tel tant que par des moyens opportuns on ne relève pas en lui la valeur ionique du calcium.

C'est ce qui explique certains phénomènes :

1° Toutes les causes qui diminuent le degré d'ionisation peuvent produire l'incoagulabilité (froid, grande concentration moléculaire) ;

2° Tous les réactifs qui avec le calcium forment des sels presque insolubles (de sorte que, en leur présence, la

1. SABBATANI, *Arch. Italiennes de Biol.*, 1901, p. 415 et 1903, p. 333.

concentration ionique du calcium devient plus faible que la valeur minimum suffisante pour la coagulation). En présence de ces réactifs le sang reste liquide, même s'ils sont à dose très petite (oxalates, fluorures, carbonates alcalins);

3° Les réactifs formant des sels de calcium peu solubles produisent l'incoagulabilité; mais à doses élevées, c'est-à-dire lorsque à la diminution de la concentration ionique du calcium vient contribuer, outre la faible solubilité, l'influence de la concentration moléculaire élevée. Tels sont le sulfate de soude, le phosphate disodique, etc.;

4° Les réactifs ne précipitant pas le calcium, mais formant avec lui des molécules peu dissociables, produisent encore une diminution de la concentration en calcium *ion* (citrate, etc.).

D'autre part, lorsque le sang est resté liquide par insuffisance de calcium ion, il coagule dès qu'on relève en lui la concentration ionique jusqu'à la valeur minimum suffisante pour la réaction enzymatique.

Au point de vue chimie analytique, les anticoagulants précipitent le calcium ou entravent sa précipitation (oxalate; savon; fluorure de sodium, le citrate l'empêche); ils ont tous une importance spéciale pour la recherche qualitative et quantitative du calcium. De même qu'en chimie la précipitation du calcium par les réactifs est plus ou moins sensible, de même en physiologie le pouvoir anticoagulant les classe en deux groupes suivant qu'ils agissent à doses plus ou moins élevées.

L'analogie chimique et physiologique est encore plus

étroite, puisque les réactifs précipitants, qui sont considérés comme les plus sensibles, sont ceux qui provoquent l'incoagulabilité à dose très petite.

Il faut donc penser que ces sels empêchent la coagulation en diminuant la concentration du calcium ion jusqu'au-dessous de la limite suffisante pour qu'elle ait lieu et qu'ils ont une action anticoagulante d'autant plus intense qu'ils sont des réactifs plus sensibles du calcium.

L'action anticoagulante n'est pas due aux sels, mais à leurs anions (oxalique phosphorique, etc.) ; quelquefois seulement la présence d'un métal peut modifier le degré d'ionisation et la solubilité du sel de calcium et peut influencer en même temps sur l'action anticoagulante (Exemple : différences entre le sulfate de sodium et le sulfate de magnésium).

La conclusion que SABBATANI tire de son étude, c'est que l'action anticoagulante des sels est liée à la fonction du calcium, puisque le sang reste liquide en présence de petites doses de ces sels, coagule toujours et promptement par l'adjonction de chlorure de calcium et il convient d'en ajouter d'autant plus que la quantité de sel anticoagulante est plus grande.

Dans le sang normal il en existe une quantité supérieure à celle strictement nécessaire à la coagulation, puisque l'on peut en retrancher un peu avec l'oxalate, le citrate, le métaphosphate, etc., sans que la coagulation en soit retardée ; on peut en soustraire davantage encore sans que la coagulation soit empêchée, mais se produise avec un

grand retard jusqu'au moment où presque tout le calcium a été fixé. Alors, le sang est incoagulable.

L'action anticoagulante est une conséquence directe de l'action chimique que ces sels exercent sur le calcium. Les plus anticoagulants sont les réactifs du calcium les plus sensibles.

Sur 13 sels qu'étudie SABBATANI 3 laissent des doutes, mais 2, le citrate et le métaphosphate de sodium qui sont très fortement anticoagulants, tandis que dilués ou à froid ils ne donnent pas de précipité avec le Ca (citrate) ou en léger excès, redissolvent le précipité formé d'abord (méta et pyrophosphate). Nous savons comment interpréter ces anomalies qui trouvent une analogie parfaite dans les anomalies semblables pour la chimie analytique. Et cette action anticoagulante dépend de l'anion et non du cation sodium commun à tous.

En considérant les sels de sodium, l'intensité d'action n'est nullement en rapport avec leur poids atomique ni avec leur constitution chimique ; il est même facile d'observer que l'intensité de l'action anticoagulante des divers sels diminue toujours davantage avec l'augmentation de la solubilité du sel calcique correspondant.

Mais, de même qu'en analyse chimique, le chimiste doit ajouter un excès de réactif correspondant à la dose de sel à précipiter, de même en physiologie, pour empêcher la coagulation du sang on doit ajouter une dose de décalcifiant supérieure à celle nécessaire pour produire la précipitation du calcium. Cet excédent nécessaire relative-

ment au calcium devient d'autant plus grand que la sensibilité du réactif anticoagulant est moindre.

De plus, la décalcification ne peut pas être toujours complète. Par exemple, l'oxalate de calcium est un peu soluble (0 gr. 007 par litre) ; le fluorure de sodium est plus soluble encore (0 gr. 0156 0/00) ; le phosphate encore (0 gr. 0857) ; le sulfate (2 gr. 040/0).

L'action anticoagulante est liée à l'action décalcifiante, mais avec les sels de calcium solubles pour produire l'incoagulabilité il faut en ajouter des quantités d'autant plus grandes que la solubilité des sels de calcium est plus grande, et cela parce que la concentration plus grande vient compenser la solubilité plus grande du sel calcique, en diminuant le degré d'ionisation jusqu'à la valeur critique insuffisante pour la coagulation.

Il résulte de ce qui précède que : 1° au point de vue des sels, l'intensité relative de leur action anticoagulante est d'autant plus grande que la concentration du calcium ion en leur présence devient moindre ;

2° Au point de vue du sang, au moment de la coagulation, il existe du calcium à l'état d'ion. Cette quantité d'ion est peut-être très petite.

* * *

Voici donc ramené aux ions calcium la spécificité des sels de calcium dans le phénomène de la coagulation sang et de la lymphe.

GREEN dont nous avons parlé plus haut a fait observer que les sels de baryum et de strontium possèdent encore, quoique à un degré moindre, la propriété de favoriser la coagulation du sang.

CONTRIBUTION PERSONNELLE. — Nous avons jugé utile d'établir dans quelles mesures ces sels de baryum et de strontium pourraient remplacer le rôle essentiel des sels de calcium dans ce phénomène tel qu'il a été envisagé jusqu'ici ; car, dans la suite, nous verrons que ce rôle est double.

EXPÉRIENCE I

Nous avons établi cette comparaison entre trois solutions de même concentration moléculaire 1/10 N. de chlorure de calcium, de baryum et de strontium.

Nous nous sommes servi de plasma salé dialysé (concentration 5 0/0 de NaCl) ; on sait que ce plasma coagule lorsqu'on le dilue à 3 volumes. Au bout d'une dizaine de jours, la presque totalité de sels solubles de chaux a dialysé et il en est résulté que ce plasma dilué dans les mêmes proportions que précédemment ne coagule plus dans ces conditions.

Nous prenons donc ce plasma dialysé, nous le diluons de 3 volumes d'eau distillée et nous le distribuons dans 3 séries de tubes à essais, à raison de 3 centimètres cubes par tube :

Aux tubes de la première série, nous ajoutons de 1 à

20 gouttes de la solution 1/10 N de chlorure de calcium.

Dans les tubes de la seconde série, nous ajoutons les mêmes proportions croissantes de 1 à 20 gouttes de la solution 1/10 N de chlorure de baryum.

Enfin, avec les mêmes tubes de la troisième série, nous opérons de même avec une solution 1/10 N de chlorure de strontium.

Nous voyons alors que les liquides des tubes qui ont reçu de 7 à 8 gouttes de chlorure de calcium commencent les premiers à se prendre en gelée; la prise est complète pour cette dose optima en 3 h. 1/2; de part et d'autre, avec les tubes plus chargés ou moins chargés, le phénomène est retardé.

Note. — Si le plasma est relativement proche du moment où il a été préparé, le moment de la coagulation arrive plus tôt, au bout de 1 h. 1/2 environ. Le plasma que nous avons employé dans la série d'expériences dont nous allons retracer les résultats, datait de vingt jours. C'est pour cela que la coagulation, dans nos échantillons qui venaient de recevoir la dose optima du chlorure de calcium, à savoir 7 à 8 gouttes, se produisait au bout de trois heures environ. Ajoutons, pour préciser les circonstances, que les gouttes étaient petites, qu'il fallait 35 gouttes pour avoir 1 centimètre cube.

La coagulation se produisait dans les autres tubes de la série du chlorure de calcium successivement de part et d'autre du premier à dose optima, les derniers coagulés

étant les plus éloignés de l'un et de l'autre côté du tube à *optimum*.

Aussi, nous trouvons aux extrêmes de cette série, le tube qui a reçu une goutte qui coagule vingt et une heures après et le dernier qui en a reçu 20 qui coagule dix-huit heures après.

Dans les deux autres séries (chlorure de baryum et chlorure de strontium), la coagulation apparaît de même en suivant la même marche des deux côtés des tubes *optimum*, mais avec un retard considérable par rapport à la série du calcium ; ce retard est particulièrement considérable dans la série du chlorure de baryum.

Ainsi, les tubes qui ont reçu 7 ou 8 gouttes de chlorure de strontium, coagulent environ sept heures après, et les tubes correspondant à l'*optimum* pour le chlorure de baryum, coagulent seulement cinq jours après.

Dans les deux séries, les tubes qui n'ont reçu qu'une goutte de chlorure de baryum ou de strontium n'arrivent jamais à coaguler.

L'autre extrémité des séries, c'est-à-dire dans les tubes qui ont reçu 20 gouttes de chlorure de baryum ou de strontium, on trouve que les derniers tubes correspondant au baryum restent également liquides jusqu'à la fin. Au contraire, l'échantillon du plasma qui a reçu 20 gouttes de chlorure de strontium coagule vingt-deux heures après le commencement de l'expérience.

Il résulte donc nettement de ces expériences comparatives :

1° Que l'activité du baryum et du strontium, est de beaucoup inférieure à celle du calcium dans les phénomènes de coagulation ;

2° Si l'on compare le baryum et le strontium, c'est ce dernier qui est nettement le plus actif, ainsi qu'on peut le voir en jetant les yeux sur le tableau suivant :

*
*

EXPÉRIENCE I

Trois centimètres cubes de plasma sont additionnés de gouttes de solutions N $\frac{1}{10}$ de chlorures de calcium, de baryum et de strontium.

Nombre de gouttes	1	2	4	6 à 8	10	12	14	16	18	20
Avec CaCl ² coagulation en.....	21 h.	10 h.	6 h.	3 h. 1/2	4 h.	5 h.	7 h.	15 h.	16 h.	18 h.
Avec BaCl ² coagulation en.....	Pas de coagul.	10 j.	7 j.	5 jours	6 jours	7 j.	8 j.	10 j.	12 j.	Pas de coagul.
Avec SrCl ² coagulation en.....	Pas de coagul.	14 h.	10 h.	7 h.	8 h.	9 h.	10 h.	16 h.	18 h.	22 h.

En résumé. — L'action des sels de calcium dans la coagulation est spécifique ; elle s'étend au groupe calcium, baryum, strontium.

Cette action est de plus de nature ionique.

III

ÉTUDE DES PLASMAS SALINS ET DU PLASMA FLUORÉ EN PARTICULIER

Avec la démonstration du rôle des ions calcium, dans la coagulation, disparaissent les distinctions que l'on avait établies entre les différents agents salins qui rendent le sang incoagulable. Tous agissent en diminuant la concentration des ions calcium du sang, certains d'entr'eux interviennent en précipitant le calcium, et ceux-ci sont :

- Le fluorure de sodium ;
- Le sulfate de sodium ;
- Le sulfate de magnésium ;
- Le chromate de sodium ;
- Le phosphate de sodium ;
- Le carbonate de sodium ;
- Le stéarate de sodium ;
- L'oléate de sodium.

D'autres, sans précipiter le calcium, forment des molécules peu dissociables : relativement au calcium, ils diminuent ainsi la concentration du calcium ion, ce qui, physiologiquement, équivaut à la précipitation. Ce sont :

- Le méta-phosphate de sodium ;
- Le pyro-phosphate de sodium ;
- Le citrate de sodium.

Un parallélisme parfait existe donc entre la diminution des ions libres (qu'ils soient précipités ou immobilisés, selon l'expression de Sabbatani) et l'action anti-coagulante de chacune de ces différentes substances, ainsi que nous l'avons vu dans le précédent chapitre.

Si on examine cependant à part chaque plasma traité par ces différents produits, on trouve, chez quelques-unes des propriétés qui semblent au premier abord suffisantes pour les classer séparément. Un exemple classique :

Le plasma exalaté coagule si on lui ajoute des sels solubles de chaux ; au contraire, le plasma fluoré n'engendre pas de caillots de fibrine à la suite d'une semblable addition.

Mais si on pousse plus loin cet examen en multipliant surtout les essais, on trouve, d'une part, des échantillons de plasmas oxalatés(1) qui ne coagulent pas, et, d'autre part, des échantillons des plasmas fluoré qui coagulent parfaitement par l'addition des sels de chaux (2).

Ces cas cependant ne sont pas courants et il est indiscutable que le plasma fluoré, à moins d'être mis dans des

1. Si au lieu de plasma fraîchement préparé on fait usage de plasma oxalaté conservé à la glacière depuis plusieurs jours, dont on a séparé les voiles et les flocons fibrineux qui s'y forment toujours plus ou moins abondamment, par filtration ou par centrifugation, l'addition de sels de chaux reste sans effet.

2. Si on ajoute des sels de chaux à du plasma fluoré après l'avoir dilué dans une solution de chlorure de sodium à 1 o/o, on obtient un caillot typique de fibrine (PEKELHARING, *Untersuchungen uber das fibrinferment*).

NOLF, *Contribution à l'Étude de la coagulation du sang* (Ann. Int. de Physiol., 1892, vol. VI. Fasc. I, p. 36.)

conditions particulières, se comporte, après récalcification, différemment de tous les plasmas décalcifiés. Ce qui n'est pas exact, c'est de rapporter cette différence à la prétendue action inhibitrice exercée par le fluorure de sodium sur les leucocytes (ARTHUS).

L'effet toxique du fluorure, en se portant sur ces cellules les empêcherait, pense ARTHUS, de mettre en liberté, de sécréter le profibrin-ferment d'où son absence dans le plasma fluoré.

BORDET et GENGOU (1) ont démontré par une longue et sagace enquête expérimentale que ce trait particulier du plasma fluoré de ne pas engendrer de fibrine à la suite d'addition de sels de chaux, trait qui trahit évidemment le manque, dans le plasma fluoré, d'un au moins des facteurs albuminoïdes de la coagulation, tient simplement à la propriété du précipité de fluorure de calcium d'entraîner les différents facteurs de la coagulation, les seuls qu'ils font entrer en ligne de compte dans la coagulation, à savoir : d'abord le fibrin-ferment et même le fibrinogène. Le précipité de fluorure fixe donc le fibrin-ferment et l'entraîne au fond des vases avec les dépôts.

Ce précipité de fluorure de calcium, s'il est assez abondant, arrive jusqu'à entraîner la presque totalité du fibrinogène.

Les autres précipités que ces auteurs ont étudiés, le sul-

1. BORDET et GENGOU, *Contrib. à l'Étude de la coagul. du sang* (Ann. de l'Inst. Past., 1904, XVIII, p. 26-40).

fate et le carbonate de baryte ainsi que l'oxalate calcique ne manifestent qu'à un degré plus faible *ce pouvoir fixateur*.

Il en résulte que ces autres précipités en se formant au sein d'un plasma sanguin, l'appauvrissent également en les différents générateurs de la fibrine qu'il renferme mais dans une bien plus faible mesure que le précipité de fluorure de calcium.

De là, en particulier, la possibilité pour le plasma oxalaté de se prendre en masse aussitôt qu'il est recalcifié.

Le plasma citrique a été aussi rangé à part des plasmas décalcifiés parce que le citrate ne forme pas de précipité apparent, visible tout au moins, avec les sels solubles de chaux. SABBATANI a montré élégamment, par l'expérience suivante, qu'en l'espèce il s'agit cependant d'une autre forme d'immobilisation des ions calcium par le citrate de soude: immobilisation qui se fait également dans des proportions définies.

On savait déjà d'après HORNE (1) que les sels solubles de chaux en excès retardent et finissent par empêcher la coagulation du sang quand ils y atteignent la proportion de 10 grammes de chlorure de calcium par litre (équivalent à gramme-molécule 0,162). Par dilution ce sang coagule.

SABBATANI a obtenu le même résultat par addition de citrate de soude. En immobilisant par cette addition préci-

1. R.-M. HORNE, *Journal of Physiol.*, XIX, p. 356.

sément l'excès de chlorure de calcium qui en empêchait la prise en caillot, il l'a fait coaguler.

Il est probable que les citrates d'après les vues de PEKELHARING (1) empêchent en agissant sur les sels de calcium d'une manière analogue aux oxalates en présence de sels de magnésium.

CONTRIBUTION PERSONNELLE. — *Étude des plasmas salins.* — Voici comment nous avons préparé les plasmas qui ont servi à nos expériences :

1° *Le plasma fluoré* est préparé d'après la méthode de Arthus et Pagès qui ont été les premiers à faire connaître les propriétés anticoagulantes du fluorure de sodium.

Le sang est recueilli à la sortie de l'artère dans une solution de fluorure de sodium à 3 0/0 dans la proportion de 1 volume de cette solution pour 9 volumes de sang, on agite le mélange, on centrifuge et on décante le plasma surnageant par siphonnage à l'aide d'un siphon à extrémité recourbée. Le plasma obtenu est ainsi débarrassé de tout élément figuré;

2° *Le plasma oxalaté* a été obtenu en recevant le sang sortant de l'artère dans la solution physiologique additionnée d'oxalate neutre de potasse à 1 0/0 dans la proportion de 9 volumes de sang pour 1 volume de solution ; c'est donc du plasma oxalaté à 1 0/00 ; par centrifugation on sépare le plasma des éléments figurés ;

1. PEKELHARING, *Untersuchungen über das Fibrinferment*, 1892.

3° *Le plasma citré* est préparé en recevant de la même façon le sang dans une solution physiologique additionnée de citrate de soude à 5 0/0.

On mélange également 9 volumes de sang à 1 volume de solution ;

4° *Le plasma salé* est obtenu en mélangeant 3 volumes de sang à 1 volume d'une solution concentrée de chlorure de sodium à 20 0/0. On obtient ainsi un plasma à 5 0/0.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de savoir sur quels facteurs du fait « coagulation » : fibrinogène, agent sérum, sécrétion leucocytaire, porte l'action des anticoagulants.

Il serait aussi nécessaire de connaître dans quelles proportions s'exerce vis-à-vis de chacun cette sorte de drainage exercé sur eux lorsque l'on rend le sang incoagulable respectivement par le fluorure, l'oxalate et par le citrate de soude. Nous avons aussi essayé d'approfondir le mécanisme de l'action du chlorure de sodium employé aux fortes concentrations auxquelles on a recours pour rendre le sang incoagulable.

EXPÉRIENCE II

Comme MM. DASTRE et STASSANO, nous nous sommes servis d'un *liquide-test* coagulable, la sérosité péritonéale ou péricardique de cheval, débarrassée, par long dépôt à la

glacière ou par centrifugation, de tout élément figuré. Cette sérosité ne coagule pas spontanément.

Nous avons formé avec cette sérosité plusieurs séries de cinq tubes à essais, en versant dans chacun 3 centimètres cubes de liquide.

1° Nous ajoutons respectivement à chacun des groupes et dans chacun des cinq tubes, 10 gouttes de sérum frais qui vient d'être séparé du caillot ;

2° Un deuxième lot comprend la même formation et disposition de tubes, mais nous avons remplacé le sérum par du sang défibriné déglobulé ;

3° Un troisième lot est formé et disposé comme le précédent. Nous y avons ajouté du plasma fluoré ;

4° Un quatrième lot est formé et disposé comme les précédents, mais avec une addition de gouttes de plasma oxalaté ;

5° Un cinquième lot est disposé de même : les gouttes ajoutées sont du plasma citré ;

6° Un sixième et dernier lot est additionné de plasma salé.

N.-B. — Aussi bien le sérum que le sang défibriné déglobulé et les quatre plasmas salins ci-dessus, proviennent d'un même échantillon de sang de cheval.

Résultats des expériences. — La coagulation ne tarde pas à se produire dans les tubes qui ont reçu les gouttes de sérum et de sang défibriné et déglobulé. La rapidité de formation des caillots ainsi que les volumes de ceux-ci sont proportionnels au nombre de gouttes.

La comparaison des moments de l'apparition des cail-

lots ainsi que la comparaison de leur volume dans les séries des gouttes de sérum et des gouttes de sang défibriné déglobulé montrent nettement que ce dernier renferme un peu moins de fibrin-ferment, ou thrombine des auteurs modernes. La différence (caillot plus petit et plus tardif) se remarque particulièrement dans les tubes additionnés de 1 à 3 gouttes seulement, ce qui montre que la fibrine que l'on sépare par le battage appauvrit un peu le milieu en fibrin-ferment. La coagulation se produit avec autant ou presque autant de rapidité dans les tubes renfermant de la sérosité naturelle et additionnée de gouttes de plasma oxalaté, de plasma citré et de plasma salé. On constate toutefois que tandis que les caillots provoqués par les gouttes de plasma oxalaté et par les gouttes de plasma salé sont aussi volumineux que ceux provoqués par le sérum et par le sang défibriné déglobulé, par contre, les caillots provoqués par les gouttes de plasma citré ont respectivement des volumes inférieurs.

Jusqu'ici, les résultats n'ont pas un grand intérêt parce qu'on savait déjà que ces plasmas, le plasma oxalaté, le plasma citré et le plasma salé, coagulent par dilution et, en l'espèce, il s'agit d'une sorte de dilution des gouttes ajoutées de ces plasmas dans la sérosité péritonéale ou péricardique de cheval.

Mais l'intérêt commence quand on regarde la série des tubes dans lesquels ont été versées les gouttes de plasma fluoré. Ici, pas la moindre formation de caillots même tardive (V. tableau 32 *bis*).

EXPÉRIENCE II

3 centimètres cubes de sérosité péritonéale de cheval sont additionnés d'un nombre croissant de gouttes de 1 à 20 :

Gouttes ajoutées.	Résultats.
Sérum.....	Coagulation rapide. Volume des coagulums proportionnels au nombre de gouttes.
Sang défibriné..	
Plasma fluoré...	Léger retard de : à 3 gouttes. Volume des coagulums plus petits qu'avec le sérum.
Plasma oxalaté..	Pas de coagulation.
Plasma citré.....	Caillots aussi rapides qu'avec le sang défibriné.
Plasma salé...	Caillots de volume inférieur.
Plasma salé...	Caillots rapides.

Ce résultat fait penser que le fibrin-ferment a dû être fixé, soustrait entièrement de ces plasmas par le précipité de fluorure calcique d'après la démonstration qu'en ont donné BORDET et GENGOU (1).

Cependant, comme le fibrin-ferment est constitué par l'union de deux éléments distincts ainsi que nous l'avons exposé dans le premier chapitre de ce travail, notre investigation ne pouvait pas s'arrêter là. Il fallait examiner si c'était sur ces deux éléments à la fois ou simplement sur l'un des deux seulement que s'exerçait le pouvoir fixateur du fluorure de calcium.

1. BORDET et GENGOU, *loc. cit.*

EXPÉRIENCE III

Notre expérience a été facilement réalisée : nous avons formé une série de tubes renfermant chacun, comme dans l'expérience précédente, trois centimètres cubes de sérosité péritonéale de cheval et un nombre croissant de gouttes de plasma fluoré ; nous avons ensuite versé une goutte de sérum frais dans chaque tube.

Cette addition a donné lieu, en peu de temps, à l'apparition de coagulums de fibrine de plus en plus gros dans chaque tube à mesure qu'il y avait un nombre plus élevé de gouttes de plasma fluoré.

Quelque chose donc restait du fibrin-ferment dans le plasma fluoré ; l'un certainement de ses générateurs devait y persister plus ou moins intégralement, puisque l'addition de l'agent sérum produisait la coagulation.

D'autre part, les coagulums qui se développent à la suite de l'addition de la goutte de sérum frais sont nettement proportionnels au nombre de gouttes de plasma fluoré préalablement versé dans chaque tube.

Lequel des deux éléments constitutifs du fibrin-ferment persiste-t-il dans le plasma fluoré ? Est-ce le thrombogène (*sécrétion leucocytaire*) ou la thrombokinasé (*agent sérum*) ?

Nous avons vu dans l'exposé sur l'état de nos connaissances concernant la coagulation, que, d'après les recherches de MM. DASTRE et STASSANO, ce sont les leucocytes qui, en

sortant des vaisseaux, abandonnent le premier élément correspondant à ce qu'on appelait autrefois le profibrin-ferment, et qu'ils appellent *sécrétion leucocytaire*, et que la *thrombokinase* se trouve au contraire dans le plasma circulant (ils l'appellent *agent sérum*).

Ces auteurs, entre autres expériences, en ont fait une qui est exactement celle que nous venons de résumer, avec cette différence que dans les tubes, à la place d'un même volume de sérosité et d'un nombre croissant de gouttes de plasma fluoré, il y avait un même volume de sérosité renfermant une quantité croissante d'une bouillie de leucocytes mesurée en gouttes. Dans cette série de tubes, l'addition de sérum frais (1/40 de goutte) a provoqué également, comme dans l'expérience ci-dessus, l'apparition de caillots de fibrine s'échelonnant, dans ce cas, proportionnellement au nombre de leucocytes.

Nous pouvons en conclure que les gouttes de plasma fluoré se sont comportées dans notre expérience comme les bouillies de leucocytes dans l'expérience de MM. DASTRE et STASSANO. *De plus*, le plasma fluoré renferme l'un des deux facteurs albuminoïdes du fibrin-ferment, ou thrombine, à savoir le thrombogène (*sécrétion leucocytaire*), celui précisément produit par les leucocytes.

Il s'en suit que c'est son complément, la *thrombokinase*, *agent sérum*, qui est fixé et entraîné de préférence par le précipité de fluorure calcique.

Nous disons de préférence parce que, comme BORDET et GENGOU l'ont déjà vu, ce précipité, s'il est assez abondant,

est capable d'entraîner dans sa chute la sécrétion leucocytaire si nous supposons qu'elle y existe à l'état isolé, et la quasi-totalité du fibrinogène.

En résumé, dans l'étude des plasmas salins nous réserverons une place spéciale au plasma fluoré. Sans doute, le pouvoir fixateur pourrait exister avec les autres plasmas, mais à dose beaucoup plus considérable de sels.

L'affinité du précipité de fluorure de calcium pour la thrombokinasé est très prononcée.

IV

MODE D'ACTION DES SELS DE CALCIUM DANS LA COAGULATION

Les sels de calcium interviennent-ils dans les deux phases de la coagulation ? Interviennent-ils seulement dans la formation du fibrin-ferment, ou bien dans la formation de la fibrine ?

Les travaux d'ARTHUS et PAGÈS amenèrent ces savants à conclure « que les sels de chaux dissous dans le plasma n'interviennent point dans la production du fibrin-ferment (1). Leur rôle commence après que ce ferment a été produit ; ils lui permettent d'agir sur le fibrinogène et ils prennent part matériellement à la formation de la fibrine

1. ARTHUS et PAGÈS, *Archiv. de physiolog.*, 1890, p. 736.

ARTHUS. Thèse S. C. Nat. 1890.

en contractant une union molécule à molécule avec l'un des termes du dédoublement du fibrinogène, sous l'influence du fibrin-ferment. »

Ils préparent du plasma oxalaté à 1 0/00 ; ce plasma coagule par addition de 1 0/00 de chlorure de calcium ou de sulfate de calcium. Or, le plasma contient du fibrin-ferment ; car il ne coagule pas par addition du fibrin-ferment ou de sérum sanguin (contenant déjà du fibrin-ferment) ; il fait coaguler un transsudat non spontanément coagulable, tout comme il le ferait avec une solution de fibrinogène à la condition que le milieu contienne des sels de chaux.

D'autre part, le plasma oxalaté abandonné ne donne pas de fibrine ; or, comme il contient du fibrin-ferment, le fibrinogène n'est pas transformé.

Le fibrin-ferment ne peut transformer le fibrinogène qu'en présence de sels de calcium. La fibrine est une combinaison calcique ; le poids de calcium augmente en effet avec le poids de la fibrine dans le produit de la coagulation.

De plus, le poids de la fibrine est toujours inférieur au poids du fibrinogène. La fibrine provient donc du dédoublement du fibrinogène. Telles ont été les expériences qui ont permis à ARTHUS et PAGÈS de démontrer que les sels de calcium n'interviennent que dans la formation de la fibrine.

PEKELHARING (1) reprenant la question du rôle des sels de chaux dans la coagulation du sang, en vint à la conclusion que ces sels seraient, au contraire, les agents actifs de la formation du fibrin-ferment par la transformation du zymogène en fibrin-ferment. D'après lui, la chaux prise aux sels du plasma par ce zymogène serait transportée par le fibrin-ferment sur l'un des produits de dédoublement du fibrinogène, la fibrine.

Il établit d'abord que le plasma oxalaté ne contient pas de fibrin-ferment car il ne fait coaguler ni les solutions de fibrinogène, ni le plasma magnésié dilué. Or, les plasmas magnésiés contiennent des sels de chaux ; les solutions de fibrinogène n'en contiennent pas.

Le plasma oxalaté et le plasma magnésié coagulent par addition de sels de chaux. D'autre part, ces sels de calcium ne sont pas la cause de la production de la fibrine car ils ne font pas coaguler une solution de fibrinogène.

En précipitant le fibrinogène du plasma oxalaté à l'aide d'une solution de chlorure de sodium et en purifiant le précipité par redissolutions et reprécipitations successives, PEKELHARING observa que, tandis que le produit de la première précipitation redissous coagulait par addition de sels de chaux, le produit de la troisième précipitation et redissolution ne coagulait pas dans ces conditions. Le fibrin-ferment avait ainsi perdu une substance qui provoquait la coagulation. Cette substance, il l'isola en dissol-

1. Ueber die Bedeutung der Kalksalz für die gerinnung des Bluts, 1891.

vant du sulfate de magnésie à saturation dans du plasma oxalaté ; le précipité de globuline formé était doué d'un pouvoir ferment très actif. Les sels de calcium transforment en fibrin-ferment ce produit qui possède toutes les propriétés des globulines.

Les oxalates empêchent la transformation du zymogène en fibrin-ferment. Le plasma oxalaté coagule par addition de fibrin-ferment.

PEKELHARING démontra que le fibrin-ferment est une combinaison calcique. Il essaya de démontrer que le calcium intervient dans la seconde phase de la réaction, dans la production de la fibrine ; il se contenta de démontrer pour cela que la fibrine incinérée donne des cendres renfermant de la chaux.

LILIENFELD (1) émet une troisième opinion. Le rôle des sels de chaux dans la coagulation est tout autre. Ces sels ne jouent aucun rôle dans la production du fibrin-ferment ; leur rôle unique est de précipiter, sous forme de combinaison calcique insoluble, l'un des produits de transformation du fibrinogène, la thrombozine. Il y aurait analogie entre la coagulation du sang et la caséification du lait : dédoublement, dans les deux cas, d'une substance protéique, et précipitation ultérieure de l'un des termes du dédoublement par les sels de chaux.

La théorie de LILIENFELD est basée sur la constatation du fait suivant :

1. LILIENFELD, *Ueber Blutgerinnung* Zeischr., für physiolog. chemie, XX, p. 89.

Les leucocytes produisent une nucléohistone douée de propriétés acides et qui transforme le fibrinogène en thrombozine, celle-ci précipite par les sels de chaux.

Alexander SCHMIDT nie le rôle spécifique des sels de chaux dans la coagulation. Les sels de chaux jouent dans la coagulation un rôle banal ; ils n'interviennent pas dans la transformation du fibrinogène en fibrine. La fibrine elle-même n'est pas un composé calcique.

HAMMARSTEN (1) reprit les expériences des physiologistes qui l'avaient précédé ; il en fit la critique. Il n'étudia pas le rôle des sels de chaux dans la formation du fibrin-ferment. Il reprit l'étude du rôle des sels de chaux du plasma dans la formation de la fibrine. Les sels de chaux du plasma sanguin, précipitables par les oxalates, sont-ils nécessaires à l'action du fibrin-ferment sur le fibrinogène ? HAMMARSTEN établit que, ainsi que PEKELHARING l'avait démontré, le plasma oxalaté ne contient pas de ferment. De plus, en mélangeant du plasma décalcifié (oxalaté) et du sérum décalcifié, il obtint un caillot de fibrine. Par conséquent, la présence dans le plasma de sels de chaux précipitables par l'oxalate n'est pas une condition nécessaire de la transformation du fibrinogène.

Il trouva aussi que la quantité de chaux qui donne l'incinération de la fibrine n'est pas supérieure à celle fournie par le fibrinogène correspondant. La fibrine n'est donc pas une combinaison calcique du fibrinogène.

1. HAMMARSTEN, *Ueber die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Faserstoffgerinnung.* (Zeitschr. f. physiol., chemie, XXII p. 333.)

CONTRIBUTION PERSONNELLE.— En poursuivant l'étude des propriétés de ces différents plasmas salins, nous avons été amené à concevoir autrement le rôle des sels de chaux.

EXPÉRIENCE IV

Nous avons vu dans l'expérience que l'addition de gouttes des différents plasmas, à l'exception du plasma fluoré, avait provoqué dans de la sérosité péritonéale des coagulations comparables, pour quant à leur moment d'apparition et à leur volume, aux coagulations provoquées par l'addition de gouttes de sérum.

Nous avons formé, comme dans cette expérience, 6 séries de 5 tubes : 4 pour les plasmas salins à l'étude, une pour le sérum et la dernière pour le sang défibriné déglobulé. La sérosité n'était plus la sérosité naturelle telle quelle, mais elle était, dans un cas, décalcifiée par le fluorure de sodium, dans un autre cas par l'oxalate, dans un autre cas, additionnée de citrate de soude ou enfin de chlorure de sodium dans les proportions où l'on ajoute ces sels au sang pour le rendre incoagulable (c'est-à-dire 3 0/00 pour le fluorure, 5 0/00 pour le citrate, 1 0/00 pour l'oxalate, 5 0/0 pour le chlorure).

Résultats de l'expérience. — 1° On remarque que toutes les gouttes indistinctement de ces différents plasmas ne font pas coaguler les sérosités soit décalcifiées, soit traitées par le citrate de soude ou le chlorure de sodium.

EXPÉRIENCE IV

Addition de gouttes de sérum, de sang défibriné déglobulé et de gouttes de plasmas aux sérosités diverses :

Sérosités	Sérum	Sang défibriné déglobulé	Plasma fluoré	Plasma oxalaté	Plasma citré	Plasma salé
Sérosité naturelle..	coagul. (1)	coagul. (1)	o	coag.	coag.	coag.
Sérosité fluorée.....	—	—	o	o	o	o
Sérosité oxalatée.....	—	—	o	o	o	o
Sérosité citrée	—	—	o	o	o	o
Sérosité salée.	—	—	o	o	o	o

1. La coagulation est retardée par rapport à l'expérience III. Les caillots sont moins volumineux dans l'ensemble.

2° Au contraire, les gouttes de sérum ou de sang défibriné déglobulé provoquent la coagulation dans ces différents milieux.

Le seul fait à noter est que la formation de la fibrine dans ces différentes conditions est retardée notamment dans la sérosité citratée. De plus, les caillots qui sont provoqués par l'addition de sérum dans la sérosité péritonéale traitée par ces divers anticoagulants, sont de beaucoup moins volumineux que ceux qui se forment dans

la sérosité naturelle non additionnée de ces sels (liquide test).

Ces résultats comportent deux enseignements :

1° Ils montrent que les deux éléments de la thrombine, le thrombogène (*la sécrétion leucocytaire*) et la thrombokinasase (*l'agent sérum*) se trouvent dans les plasmas oxalaté, citré et salé, puisque ceux-ci font coaguler la liqueur test qui ne les contient ni l'un ni l'autre et qui sont pourtant indispensables à la coagulation par formation du fibrin-ferment (v. expér. II).

Le fibrin-ferment s'est donc formé lorsqu'on les a mis en présence de la liqueur test, mais il ne préexistait point. Si le fibrin-ferment avait existé dans ces plasmas, ils auraient coagulé spontanément, c'est ce que l'on voit en leur ajoutant du fibrin-ferment formé c'est-à-dire du sérum frais.

Ainsi donc, les éléments du fibrin-ferment existent dans ces plasmas citré, oxalaté, salé, mais le fibrin-ferment, lui, n'existe pas, il ne s'y forme pas. Ce qui l'empêche de se former c'est l'absence de calcium à l'état convenable. Et, en effet, si à ces plasmas on ajoute ce calcium (CaCl^2) la coagulation a lieu.

2° Mais, dans ces liqueurs, ils n'ont pas réagi l'un sur l'autre de manière à former le fibrin-ferment (thrombine) car alors elles coaguleraient elles-mêmes.

Les deux éléments du fibrin-ferment n'étaient donc point dans les plasmas oxalaté, citré et salé en l'état convenable pour former la thrombine telle qu'elle se ren-

contre dans le sérum ou dans le sang défibriné déglobulé, c'est-à-dire dans le sang qui a déjà coagulé.

Le calcium à l'état et dans les proportions convenables est donc nécessaire à la formation du fibrin-ferment. Et c'est ce que PEKELHARING a soutenu. Mais le rôle du calcium s'arrête-t-il là ? n'intervient-il pas encore dans la suite ? par exemple, lorsque le fibrin-ferment formé va agir sur le fibrinogène ?

Notre expérience répond à cette question. On le constate, en effet, dans la série des tubes à sérosités fluorée, oxalatée et citratée dans lesquels on ajoute 1, 3, 5, 7, 10 gouttes de sérum frais ou de plasma sanguin défibriné.

Les caillots que l'on y observe se forment ainsi : ils se montrent particulièrement de vingt-quatre à quarante-huit heures après le début de l'expérience. De plus, ils sont sensiblement moins volumineux que ceux que l'on obtient en versant 1, 3, 5, 7, 10 gouttes de sérum frais ou de sérum de sang défibriné, déglobulé dans les tubes à sérosité, liqueur test, non décalcifiée.

D'où vient ce retard ? D'où cette diminution de volume ? Nous disons qu'ils viennent de ce que ces sérosités oxalatée, citrée, fluorée et salée ne contiennent pas de calcium convenable tandis que la liqueur test en contient.

Le sérum frais ou le sang défibriné apportent bien le fibrin-ferment tout formé (fibrin-ferment calcique) mais cela ne suffit pas pour une action énergique.

Un peu plus de calcium convenable reste dans la liqueur test, alors les coagula sont rapides et volumineux :

il n'existe pas dans les sérosités décalcifiées et les coagula sont lents et maigres.

Ainsi, le calcium, d'après ces expériences, intervient deux fois : une fois *nécessairement* pour permettre la formation du fibrin-ferment ; une seconde fois, *favorablement* pour la formation prompte et abondante du caillot par le fibrin-ferment tout formé.

Il paraît donc évident que le rôle du calcium ne se limite pas à opérer l'achèvement de la thrombine par l'action de l'*agent sérum* (thrombokinase) sur le thrombogène (*sécrétion leucocytaire*), mais intervient à son tour dans le dédoublement du fibrinogène et la précipitation de la fibrine.

Les gouttes de sérum qui renferment sûrement de la thrombine achevée (c'est-à-dire un produit à la formation duquel les sels de chaux ont déjà pris part) ne provoquent qu'avec beaucoup de peine la formation des caillots de fibrine dans la sérosité additionnée de l'un des différents sels.

En résumé, le rôle des sels de calcium dans la coagulation est double :

1° Ils agissent en permettant à la thrombokinase d'achever le thrombogène, ce qui vient à la manière de PEKELHARING ;

2° Ils interviennent, par un mécanisme qui est encore à étudier, dans l'action de la thrombine sur le thrombogène et dont le dernier acte est la production de la fibrine.

Par les deux groupes d'expériences suivantes, on peut aller plus loin et affirmer qu'une très petite quantité de calcium suffit à la formation du fibrin-ferment et qu'il faut en ajouter une nouvelle et plus grande quantité pour permettre l'action de ce fibrin-ferment et la formation du aillot .

Les actions des sels de chaux s'exerceraient ainsi à des moments différents et exigeraient des concentrations différentes (1).

I. STASSANO et DAUMAS, C. R. de l'Académie des Sciences, 1910. •

1° ROLE DU CALCIUM DANS LA FORMATION DU FIBRIN-FERMENT

La première expérience de ce groupe montrera qu'une très faible proportion de chaux telle que celle qui subsiste dans le plasma salé après une dialyse prolongée suffit à la formation du fibrin-ferment. Voici cette expérience :

EXPÉRIENCE V

Nous prenons du plasma salé à 5 0/0, nous dialysons en présence d'une solution isotonique de NaCl à 5 0/0.

La plupart des sels autres que NaCl sont éliminés et au bout de sept à huit jours de cette opération, la quantité des sels de chaux en particulier est assez réduite dans le plasma salé pour être à peu près indosable. On constate que ce plasma salé ne coagule pas par dilution.

Pourquoi la coagulation n'a-t-elle plus lieu ? c'est parce qu'il ne contient pas assez de calcium.

Il suffit, en effet, d'ajouter à la liqueur diluée à trois volumes le chlorure de calcium (proportion de 7 à 8 gouttes de solution 1/10 N pour 3 cmc. de plasma dilué) pour voir apparaître la coagulation au bout de une heure et demie.

Si maintenant, à 3 autres centimètres cubes de ce même plasma dialysé et dilué, nous ajoutons un nombre identique de la même solution de chlorure de calcium, mais qu'au lieu de pratiquer cette récalcification aussitôt que le plasma salé a été dilué, nous la pratiquons seulement une heure après, nous remarquons que, dans ce cas, il n'en résultera aucun retard dans la formation du caillot, c'est-à-dire que le plasma coagulera en une heure et demie comme dans le cas précédent.

Ce résultat porte à croire que par le seul fait de la dilution, qui ramène la concentration en chlorure de sodium de 5 0/0 à 1,25 0/0, la thrombokinasé prend contact avec le thrombogène, la trace de sels de chaux restant dans le plasma étant suffisante pour l'accomplissement de cette réaction qui aboutit à la formation de la thrombine. Nos expériences antérieures ont montré que, dans le plasma salé, ces deux facteurs de la thrombine se trouvaient séparés l'un de l'autre.

EXPÉRIENCE VI

La deuxième expérience nous fera connaître quelle est la valeur de cette trace et quelle est sa dose optima pour ce travail intérieur correspondant à la formation du fibrin-ferment.

Dans cette expérience nous nous sommes servi, comme dans l'expérience précédente, de plasma salé dialysé dans de l'eau salée de même concentration; mais la dialyse du

plasma en question a été poussée à fond, en changeant plus souvent l'eau et en prolongeant l'opération de sept à huit jours à vingt jours, de façon à faire disparaître par la dialyse la moindre trace de calcium du plasma.

Nous formons avec ce plasma dialysé complètement et aussitôt dilué une série de douze tubes à essai contenant chacun 3 centimètres cubes de liquide et dans chacun nous versons une goutte (mesurant exactement $1/20$ de cmc.) de douze solutions différentes de chlorure de calcium de plus en plus diluées depuis la solution de $1/10$ n. jusqu'à la solution $1/10000$ n.

Respectivement le tube n° 1 reçoit une goutte de solution $1/10$ n.; le 2^e une goutte de la solution $1/100$ n.; le 3^e une goutte de la solution $1/500$ n.; le 4^e une goutte de solution $1/1000$ n.; le 5^e une goutte de solution $1/2000$ n.; et ainsi de suite le 6^e avec la solution $1/3000$ n.; le 7^e avec la $1/4000$ n.; la 8^e $1/5000$ n.; le 9^e $1/6000$ n.; le 10^e $1/7000$ n.; le 11^e $1/8000$ n.; le 12^e enfin reçoit une goutte de solution $1/10000$ normale.

Cette addition préparatoire n'amène dans l'espace de trois heures aucune modification apparente dans la limpidité et la fluidité du plasma salé dans aucun des 12 tubes.

Cependant, elle donne lieu à un travail intérieur effectif, comme dans l'expérience antérieure où ce travail s'opérait avec le résidu de sels de calcium subsistant dans le plasma dialysé insuffisamment.

En effet, si trois heures après que ces additions préparatoires ont été effectuées on ajoute à chaque tube de cette

série, huit gouttes de la solution 1/10 n. de chlorure de calcium, ce que nous appellerons *la dose forte de calcium*, nous verrons la coagulation se produire quelque temps après dans tous ces tubes ; mais avec une avance très nette dans les tubes qui ont reçu la dose optima, ou qui se rapprochent le plus de cette dose ; pour ce travail intérieur se produisant pour l'achèvement du fibrin-ferment.

Nous voyons ainsi que le premier tube qui coagule le fait en une heure, c'est le tube n° 8, celui qui a reçu une goutte de la solution 1/5000 n. Cette goutte équivaut à 0 gr. 000054 de chlorure de calcium divisée en 3 centimètres cubes, ce qui fait une teneur de 0,000018 par centimètre cube de plasma dilué.

Les tubes qui coagulent ensuite sont le tube n° 7 en une heure dix minutes ; le tube n° 9 en une heure vingt minutes ; les tubes 10 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 qui coagulent en une heure trente ; le tube n° 11 en deux heures trente minutes ; enfin le tube n° 12 qui coagule en trois heures ; presque en même temps que dans les tubes témoins, c'est-à-dire dans les tubes contenant la dilution du même plasma, mais auxquels on n'a fait aucune addition préalable de calcium.

EXPÉRIENCE VI

Action du chlorure de calcium dans la formation du fibrin-ferment

Trois centimètres cubes de plasma salé dialysé à fond et dilué reçoivent une goutte de chacune des dilutions de la solution de chlorure de calcium.

Voici les temps de coagulation après l'addition de la dose forte, huit gouttes $\text{CaCl}^2 \frac{1}{10}$ n.

es tubes.	1	2	3	4	5	6	7	8	9.	10	11	12
Dilutions . . .	$\frac{1}{10}$ n.	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{1.000}$	$\frac{1}{2.000}$	$\frac{1}{3.000}$	$\frac{1}{4.000}$	$\frac{1}{5.000}$	$\frac{1}{6.000}$	$\frac{1}{7.000}$	$\frac{1}{8.000}$	$\frac{1}{10.000}$
Temps de la coagulation.	1 h. 30	1 h. 30	1 h. 30	1 h. 30	1 h. 30	1 h. 20	1 h. 10	1 h.	1 h. 20	1 h. 30	2 h. 30	3 h.

Ceci prouve que lorsque la trace de calcium persistant dans un plasma dialysé n'atteint pas la valeur de 0 gr. 0,00011, le travail intérieur ne s'opère plus ou devient insignifiant.

Ce même travail peut se révéler extérieurement autrement, en faisant agir sur de la sérosité péritonéale de cheval (incoagulable spontanément) comparativement deux échantillons d'un même plasma salé dialysé à fond et dilué, dont l'un a reçu la trace optima de chlorure de calcium quelques heures avant et dont l'autre la reçoit seulement au moment de l'essai comparatif. Dans ces conditions, il arrive que le premier échantillon fait coaguler la sérosité en beaucoup moins de temps que le second échantillon : différence qui atteint et dépasse parfois deux à trois heures.

LES SELS DE STRONTIUM ET DE BARYUM PEUVENT-ILS REMPLACER LE CALCIUM DANS CETTE PREMIÈRE INTERVENTION ?

A la suite des résultats précédents, nous avons été amené à rechercher si les sels de baryum et de strontium que nous avons déjà vu au début de cet exposé pouvoir se substituer au calcium, dans le phénomène de coagulation (considéré dans l'ensemble) se montrent actifs dans la première phase de la coagulation du sang. En d'autres termes, les sels de baryum et de strontium interviennent-ils dans la formation du fibrin-ferment ou trombine, c'est-à-dire dans l'action réciproque de la prothrombine (*sécrétion leucocytaire*) et de la trombokinase (*agent sérum*) ?

La démonstration que M. Delezenne a donnée de l'exclusivité du rôle du calcium dans l'activation du suc pancréatique dialysé portait plutôt à croire qu'il en serait de même pour le cas qui nous occupe (1).

En effet, un suc pancréatique inactif vis-à-vis de l'ovalbumine coagulée acquiert un pouvoir protéolytique lorsqu'on l'additionne d'un sel soluble de calcium. Les sels de chaux ne sont nullement indispensables à l'action digestive

1. DELZENNE C. R. de la Société de Biologie.

du ferment définitivement constitué. Cette action, qui se manifeste après un temps perdu, est spécifique. Seuls les sels de calcium agissent indifféremment sur tous les sucres. Les résultats positifs obtenus assez fréquemment lorsqu'on utilise les sels de magnésium; plus rarement lorsqu'on s'adresse aux sels de strontium ou de baryum ne paraissent pas devoir être attribués à ces sels eux-mêmes; ils sont dus aux petites quantités de sels de chaux apportées par les sucres. Les sucres dialysés dans de bonnes conditions, et privés par là même de la petite quantité de chaux qu'ils contiennent, restent toujours inactifs, même en présence de doses considérables de sels de magnésium, de strontium ou de baryum. Du reste la quantité de chaux intervenant dans le phénomène de l'activation est extrêmement faible.

Le rôle des sels de calcium dans l'activation de la trypsine est donc spécifique; or, le phénomène de transformation de la protrysine en trypsine rappelle par certains points la transformation de la prothrombine en thrombine dans la coagulation. Nous avons donc recherché si dans ce dernier phénomène nous pouvions retrouver ce rôle exclusif.

EXPÉRIENCE VII

Dans cette recherche, nous nous sommes servi également, comme dans les expériences précédentes, de plasma salé dialysé à fond dans de l'eau salée de même concentration (5 0/0 de chlorure de sodium).

Nos expériences ont été disposées comme avec le calcium en présence d'échantillons témoins. Nous avons remplacé dans chacune de nos séries les solutions de chlorure de calcium par des solutions équimoléculaires de chlorure de baryum et de chlorure de strontium. Dans chacun des cas nos séries de tubes contenaient 3 centimètres cubes de plasma salé dialysé à fond et dilué. Chaque tube recevait une goutte de solutions de chlorure de baryum ou de chlorure de strontium. Nous avons employé encore pour les premiers tubes des séries les solutions décimorales ; les solutions 1/100 n. pour les seconds ; 1/500 n. pour les troisièmes ; 1/1000 n. pour les quatrièmes ; 1/2000 n. pour les cinquièmes et ainsi de suite jusqu'aux douzièmes tubes qui recevaient une goutte des solutions 1/10000 normales.

Trois heures après l'addition préparatoire des deux solutions nous avons ajouté dans chaque tube la dose forte optimum de calcium soit 8 gouttes de la solution 1/10 n.

A la même *concentration moléculaire optima*, le chlorure de strontium et le chlorure de baryum ont agi comme le chlorure de calcium, mais bien plus lentement, le second particulièrement

La différence entre le moment de la coagulation du plasma additionné préalablement de la trace optimum de baryum ou de strontium et le plasma témoin n'ayant pas reçu l'addition préparatoire a été de une heure pour le strontium et d'une demi-heure seulement pour le baryum, dans les tubes n° 8 et dans les tubes n° 7.

EXPÉRIENCE VIII

Dans d'autres séries d'expériences nous avons opéré l'addition préparatoire avec des solutions équimoléculaires d'autres chlorures. Nous avons préparé des séries de tubes avec 3 centimètres cubes de plasma salé dialysé à fond et des dilutions de solutions équimoléculaires de chlorure de magnésium et de chlorure de potassium. Cette addition n'a déterminé aucune avance sur le moment de coagulation des plasmas en expérience additionnés de la dose forte optimum de calcium.

*
* *
*

En résumé le rôle du calcium dans la formation du fibrin-ferment n'est pas absolument exclusif; mais il se comporte bien plus énergiquement que le strontium et que le baryum.

Le chlorure de magnésium et le chlorure de potassium sont inactifs.

2° ACTION DU FIBRIN-FERMENT FORMÉ SUR LE FIBRINOGENE

Le sérum fraîchement exprimé d'un caillot de sang renferme du fibrin-ferment tout formé. La sérosité péritonéale du cheval, parfaitement incoagulable, peut être considérée comme une solution de fibrinogène. Si nous ajoutons quelques gouttes du premier au second liquide, celui-ci coagulera au bout d'un certain temps (de quelques minutes à quelques heures, selon les proportions et la qualité du sérum ajouté).

Or, ce moment arrive beaucoup plus précocement en faisant suivre l'addition de sérum par l'addition de chlorure de calcium ou de quelques autres chlorures, dans l'ordre suivant d'activité: strontium, baryum, potassium, magnésium, ainsi que le démontre l'expérience suivante:

EXPÉRIENCE IX

Nous prenons d'une part du plasma salé dialysé pendant vingt jours (celui qui nous a servi dans les expériences précédentes); nous le diluons, puis nous le distribuons

dans des séries de tubes d'essai à raison de 3 centimètres cubes par tube.

Voici comment est disposée l'expérience :

Une série de quatre tubes dont chacun reçoit respectivement 6, 8, 10 et 12 gouttes de sérum ; cette série servira de témoin de notre expérience.

Une autre série de quatre tubes est disposée de même, mais a reçu au préalable la dose forte, c'est-à-dire 8 gouttes de solution à 1/10 de chlorure de calcium dans chaque tube.

Une troisième série a reçu, outre le plasma dialysé et le sérum, 8 gouttes de solution à 1/10 de chlorure de strontium.

Une quatrième série est formée à l'aide de 8 gouttes de solution à 1/10 de chlorure de baryum.

Une cinquième de même avec du chlorure de potassium.

Une sixième enfin avec du chlorure de magnésium.

Voici les résultats :

Si nous considérons les doses optima, c'est-à-dire celles qui nous montrent la coagulation la plus rapide (tubes qui ont reçu 12 gouttes de sérum), nous observons que la coagulation apparaît en des temps différents bien échelonnés dans chaque série.

Tandis que dans la série témoin, le tube qui a reçu 3 centimètres cubes de plasma et 12 gouttes de sérum coagule six heures après la mise en contact, le tube correspondant qui a reçu 8 gouttes de solution à 1/10 de chlorure de calcium coagule trente minutes après ; le tube cor-

respondant de la série du strontium coagule une heure après ; celui de la série du baryum deux heures après ; celui de la série du potassium trois heures après ; enfin celui qui a reçu outre le plasma et le sérum les 8 gouttes de chlorure de magnésium ne coagule que cinq heures après.

Les séries n'ayant reçu que 10 gouttes de sérum coagulent plus lentement encore ; les séries de 8 gouttes et de 6 gouttes de même. Il suffira de dire que la série du chlorure de calcium voit son tube de 10 gouttes de sérum coaguler en trente-cinq minutes ; le tube de 8 gouttes en quarante minutes ; celui de 6 gouttes en une heure cinq minutes pour donner une idée de la coagulation qui se produit pour toutes les séries.

EXPÉRIENCE IX

Action des doses fortes de divers coagulants dans la formation de la fibrine

Trois centimètres cubes de plasma salé dialysé dilué sont additionnés de huit gouttes des différents chlorures et de gouttes de sérum ; voici quels sont les temps de coagulation.

Gouttes de sérum	6	8	10	12
—	—	—	—	—
Témoins trois centimètres				
cubes de plasma.....	6 h. 30	6 h. 10	6 h. 5	6 h.
Plasma + CaCl ²	1 h. 5	40'	35'	30'
Plasma + SrCl ²	1 h. 50	1 h. 15	1 h. 10	1 h.
Plasma + BaCl ²	3 h. 5	2 h. 40	2 h. 20	2 h.
Plasma + KCl.....	4 h. 30	3 h. 50	3 h. 20	3 h.
Plasma + MgCl ²	6 h. 20	5 h. 50	5 h. 20	5 h.

Il résulte de ce qui précède que l'action des différents chlorures s'échelonne dans l'ordre suivant: calcium, strontium, baryum, potassium, magnésium. Cette action se révèle indépendamment de leur valence. De plus, le *maximum d'activité* pour chacun correspond à une concentration moléculaire qui est la même pour tous soit à 8 gouttes (20 gouttes mesurant 1 centimètre cube) d'une solution à 1/10 de chaque chlorure par 3 centimètres cubes de plasma salé dilué.

Cette action du calcium et des autres métaux à dose *relativement forte*, dans la formation de la fibrine, peut être mise en évidence de différentes façons.

Ainsi, par exemple, du plasma non dialysé qui coagulerait par dilution en deux heures, coagulera en quelques minutes à peine par l'addition de chlorure de calcium à la dose convenable.

Ce second rôle du calcium ressemble beaucoup à celui des sels neutres en général dans la coagulation de la silice à l'état colloïdal.

La ressemblance est encore plus grande avec la gélatinisation des acides et des alcali-albumines, sous l'action favorisante des sels et, précisément, sous l'influence tout à fait prépondérante des sels solubles de calcium (1).

La prise en caillot de la fibrine peut être considérée

1. ZosA, *Zeitsch. für Chemie und Industrie der Kolloide*, III. Band, 1908, Heft, 6.

également comme un phénomène d'hydratation. La molécule de fibrinogène en s'hydratant, ou tout au moins en s'imprégnant d'eau sous l'action des sels, et des sels de calcium notamment, grossirait au point de devenir visible à l'ultramicroscope, et de retenir, toute ou presque toute, l'eau du milieu ambiant.

En résumé la coagulation du sang est caractérisée essentiellement par la production de fibrine. On peut distinguer dans ce phénomène plusieurs phases ; il existe plusieurs facteurs de la coagulation : un minéral le calcium ; trois de nature albuminoïde, à savoir :

1° Le fibrinogène existant dans le plasma circulant qui se transforme en fibrine ;

2° Un zymogène libéré par les leucocytes à leur sortie des vaisseaux ;

3° Un élément activant, la thrombokinasé contribuant avec les sels de calcium (ou pour préciser avec les ions calcium) à la transformation du zymogène inactif en fibrin ferment achevé ou thrombine.

On sait d'autre part que les précipités de sels insolubles de chaux provoqués dans le sang par addition de différentes substances salines anticoagulantes, entraînent dans des proportions différentes les différents facteurs albuminoïdes de la fibrine.

CONCLUSIONS

Nous avons montré :

1° Que les sels de baryum et de strontium peuvent remplacer (comme le faisaient prévoir les expériences de Green) les sels de calcium dans le phénomène de coagulation considéré en bloc, mais non dans des proportions équivalentes. Particulièrement, les sels de baryum possèdent à un degré infiniment inférieur les pouvoirs des sels de calcium ;

2° Que le précipité de fluorure de calcium qui se produit dans le sang traité par le fluorure de sodium, entraîne particulièrement la thrombokinase, de préférence aux deux autres facteurs albuminoïdes de la fibrine (fibrinogène et thrombine). Le caractère qui distingue le plasma fluoré de tous les autres plasmas décalcifiés réside donc dans l'absence de la thrombokinase au sein du plasma fluoré ;

3° Que les sels de calcium interviennent à deux moments distincts et à des concentrations différentes. D'abord et à une très faible concentration, pour permettre au zymogène inactif de se transformer en fibrin-ferment actif ou thrombine, sous l'influence de la thrombokinase.

Ensuite, à une concentration relativement considérable

pour permettre à la thrombine de dédoubler le fibrinogène et d'opérer la précipitation de la fibrine ;

4° Que les sels de strontium et de baryum peuvent remplacer dans ces deux interventions le calcium, tout en s'y montrant considérablement moins actifs ;

5° Que le potassium et le magnésium ne peuvent remplacer le calcium dans la première intervention ;

6° Que dans la seconde phase, le calcium peut être remplacé encore par d'autres métaux tels que le magnésium et le potassium.

BIBLIOGRAPHIE

Travaux d'ensemble sur la coagulation du sang. — Agents morphologiques et facteurs de la coagulation. — Action des sels sur la coagulation.

ACHARD et AYNAUD. — *Nouvelles Recherches sur les globulins*.
C. R. de la Soc. de Biol., 2 mai 1908.

ALBINI. — *Studio della Coagulazione del Sangue* (*Atti della R. Accademia delle Scienze*. Napoli, Luglio, 1872).

ARLOING. —

ARTIUS. — *Recherches sur la coagulation du sang*. Thèse de doctorat ès sciences naturelles. Paris, 1890.

— *Parallèle de la coagulation du sang et de la caséification du lait*. C. R. de la Soc. de Biol., 1893, p. 435.

— *Sur la Fibrine*. C. R. de la Soc. de Biol., 1895, p. 306.

— *Sur la Fibrine* (*Arch. de Physiologie*, 1895, p. 552).

— *Coagulation du sang et des sels de chaux* (Réfutation expérimentale des objections d'Alex. Schmidt). *Arch. de Physiologie*, 1896, p. 47.

— *La Coagulation du sang* (*Scientia*. Paris).

— *Le Plasma fluoré, nouveau réactif qualificatif du fibrin-ferment* (*Journ. de Phys. et Pathol.*, 1901, p. 887).

— *Influence de la plaie sur la vitesse de la coagulation du sang de chien in vitro*. C. R. de la Soc. de Biol., 1902.

— *Influence des macérations d'organes sur la vitesse de*

coagulation du sang de chien in vitro. C. R. de la Soc. de Biol., 1902, p. 136.

ARTHUS. — *Sur la Vitesse de la coagulation du sang des prises successives chez le chien.* C. R. de la Soc. de Biol., 1902, p. 214.

— *De l'Action anticoagulante du citrate de soude.* C. R. de la Soc. de Biol., 1902, p. 526.

— *Sels de chaux et citrates d'alcalis dans la coagulation du sang.* C. R. de la Soc. de Biol., 1902, p. 1079.

— *Un Réactif quantitatif du fibrin-ferment. Application à l'étude de la vitesse de la production du fibrin-ferment dans le sang extrait des vaisseaux*(*Jour. de Phys. et Pathol.*, 1902, p. 1).

— *Sur la Vitesse de la coagulation du sang des prises successives*(*Jour. de Phys. et Pathol.*, 1902, p. 273).

— *Recherches sur la coagulation extra-vasculaire du sang. Influence des bords de la plaie cutanée et des macérations d'organes sur la vitesse de la coagulation du sang de chien in vitro* (*Jour. de Phys. et Pathol.*, 1902, p. 281).

— *Sur la Genèse du fibrin-ferment.* C. R. de la Soc. de Biol., 1903, p. 1950.

ATHANASIU et CARVALLO. — *De la Suppléance des tissus dans le phénomène de la coagulation.* C. R. de la Soc. de Biol., 1896, p. 1094.

— *Remarques sur le fibrin-ferment et l'alcalinité du plasma peptonique* (*Arch. de Phys.*, 1897, p. 375).

BAYON. — *Leukocyten und Blutgerinnung* (*Zeitsch. f. Biol.*, XLV, p. 104-112).

BERG. — *Ueber das verhalten der weissen Blutkörperchen bei der Gerinnung* (*Inaug. Diss. Jurjew*, 1893).

- BERG. — *Über das Verhalten weissen Blutkörperchen bei der Gerinnung.* I. D. Dorpat, 1893.
- BERNHEIM-KARRER. — *Untersuchungen über das fibrin-ferment der Milch* (Zentralbl. f. Bakteriöl., 31, 9, 388).
- BIRK. — *Das fibrin-ferment im lebenden Organismus.* I, D. Dorpat, 1880.
- *T.-L. W. Bischoff-Beiträge zur Lehre vom Blut.* Muller Archiv., 1835, 357.
- BLUM (L.). — *Neuere Arbeiten über Blutgerinnung* (Zentralbl. f. allg. Pathol., 15, 10, 385).
- BOJANUS. — *Beiträge z. Physiol. des Blutes.* I, D. Dorpat, 1881.
- BONNE. — *Über das fibrin-ferment, und seine Beziehungen zum Organismus.* Würzburg, 1889.
- BORDET et GENGOU. — *Sur la Coagulation du sang.* 1°, 2°, 3° e 4° mémoire. Ann. de l'Institut Pasteur, 1903-1904.
- BIZZOZERO. — *Di un nuovo elemento morfologico del sangue, e della sua importanza nella trombosi e nella coagulazione.* Milano, 1883.
- *Virchow's Archiv.* Bd. XC, S., 261.
- *Sulle piastrine del sangue dei mammiferi.* Arch. Scienze Mediche, vol. XV, n° 27 (Arch. italiennes de Biologie, t. XVI, fasc. II-III).
- BRUCKE. — *Über die Ursache der Gerinnung des Blutes* (Virchow's Archiv., XII, 100, 1857).
- *Über das Verhalten einiger Eiweisskörper gegen Borsaure* Sitzungsber d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien. Math. naturw. Klasse, 1867, XV, 2, 5. Heft.
- BURKER. — *Blutplättchen und Blutgerinnung.* Munch. med. Wochenschr., 1904, 1189. Pflugers Arch., CII, p. 36.
- BUCHANAN. — *On the Coagulat. of the Blood and other fibrinfe-*

- rons *Liquids*, 1845. *Proc. of the Philos. Soc. of Glasgow*, II, 1844-1848.
- BUTT (J.-M.). — *De spontanea sanguinis separatione*. Edinburg, 1760.
- CAMUS et GLEY. — *Arch. inter. de Physiol.*, II, 64.
- CASTELLINO. — *Azione del Calcio nella coagulazione del sangue* (*Ann. di Chimica e di Farmacologia*, 1893).
- *Arch. ital. di Biol.* XXIV, 40, *Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie*.
- CHANOZ et DOYEN. — *Action des basses températures sur la coagulabilité du sang et du lait et sur le pouvoir coagulant de la présure*. C. R. de la Soc. de Biol., 1900, p. 453.
- CORIN et AUSIAUX. — *Vierteljahrsschr. f. ger. Med.*, III, 434. *Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie*.
- GRAMER. — *Ueber das sogenannte Thrombosin Lilienfeld's*. *Zeitschr. f. phys. Chemie*, XXIII, p. 74.
- DASTRE. — *Préparation de la fibrine du sang par le battage*. C. R. de la Soc. de Biol., 1891-1892, p. 426.
- *Fibrine de battage et fibrine de caillot*. C. R. de la Soc. de Biol., 1891-1892, p. 428.
- *Relation entre la richesse du sang en fibrine et la rapidité de la coagulation*. C. R. de la Soc. de Biol., 1891-1892, p. 937.
- *Incoagulabilité du sang et réapparition de la fibrine chez l'animal qui a subi la défibrination totale*. C. R. de la Soc. de Biol., 1893, p. 71.
- *Fibrinolyse dans le sang*. C. R. de la Soc. de Biol., 1893, p. 995.
- *Appareil pour la préparation de la fibrine fraîche exempte de microbes*. C. R. de la Soc. de Biol., 1895, p. 532.

- DASTRE. — *Analyse de l'action des ferments solubles en général. Application au ferment coagulateur du sang*. C. R. de la Soc. de Biol., 1897, p. 469.
- *Sur les Causes initiales de la coagulation. Caractère erroné de la doctrine classique*. C. R. de la Soc. de Biol., 1903, p. 1342.
- *Résistance vitale des leucocytes dans l'acte de la coagulation*. C. R. de la Soc. de Biol., 1903, p. 134.
- *La Production du fibrin-ferment, phénomène cadavérique ou phénomène d'activité normale du leucocyte vivant*. C. R. de la Soc. de Biol., 1903, p. 1346.
- DASTRE et FLORESCO. — *Thrombose généralisée après injection de chlorure de calcium*. C. R. de la Soc. de Biol., 1896, p. 560.
- *Contribution à la connaissance du ferment coagulateur du sang*. C. R. de la Soc. de Biol., 1897, p. 28.
- *Effets généraux des ferments sur le sang et sur l'organisme*. C. R. de la Soc. de Biol., 1897, p. 847.
- *De la Méthode des plasmas à l'état liquide ou en poudre, pour l'étude de fibrin-ferment (thrombose)*. C. R. de la Soc. de Biol., 1898, p. 22.
- DELZENNE. — *Préparation d'un plasma pur et stable par simple centrifugation du sang d'oiseau*. C. R. de la Soc. de Biol., 1896, p. 782.
- *Recherches sur la coagulation du sang chez les oiseaux*. (*Arch. de Physiologie*, 1897, p. 333).
- *Rôle du foie dans l'action anti-coagulante des extraits d'organes*. C. R. de la Soc. de Biol., 1897, p. 228.
- *Sur la Coagulation du sang chez les reptiles*. C. R. de la Soc. de Biol., 1897, p. 489.
- *Aperçu général sur la coagulation du sang chez les*

- vertébrés. C. R. de la Soc. de Biol., 1897, p. 507.
- DEMME. — *Über einen neuen Eiweiss liefernden Bestandtheil des Protoplasma*, I, D. Dorpat, 1890.
- DENIS. — *Nouvelles Études chimiques, physiol. et méd. sur les substances albuminoïdes*. Paris, 1856.
- *Mémoire sur le sang*. Paris, 1859.
- DEUTSCHMANN. — *Beitrag. zur Kenntniss des Blutfaserstoffs*. *Pflügers Arch.*, 11, 509, 1875.
- DICKINSON. — *Journ. of. Physiology*, XI, p. 566.
- DOYON. — *Incoagulabilité du sang provoquée par le chloroforme : rôle du foie*. C. R. de la Soc. de Biol., vol. LVII, p. 30.
- *Conditions dans lesquelles le chloroforme provoque l'incoagulabilité du sang. Rapport avec l'ictère*.
- DOYON et BILLET. — *Modifications du nombre des leucocytes dans le sang atropiné. Rapports avec l'incoagulabilité*. C. R. de la Soc. de Biol., p. 443.
- *Rapport entre l'incoagulabilité du sang et les lésions hépatiques dans l'intoxication subaiguë par le chloroforme*. C. R. de la Soc. de Biol., p. 852.
- DOYON, MOREL et PÉJU (G.). — *Procédé de dosage du fibrinogène*. C. R. de la Soc. de Biol., p. 657.
- DOYON et KAREFF. — *Action de l'atropine sur le foie. Coagulabilité du sang des veines sus-hépatiques*. C. R. de la Soc. de Biol., p. 444.
- DOYON, MOREL et KAREFF. — *Teneur en fibrinogène du sang rendu incoagulable par l'atropine*. C. R. de la Soc. de Biol., p. 428.
- *Action du phosphore sur la coagulabilité du sang. Origine du fibrinogène*. C. R. de la Soc. de Biol., p. 493.

- DOYON, MOREL et KAREFF. — *Action du tissu pulmonaire sur la coagulabilité du sang*. C. R. de la Soc. de Biol., p. 705.
- *A propos de l'action du poumon sur le sang*. C. R. de la Soc. de Biol., p. 850.
- DOYEN et PETIT-JEAN. — *Lésions hépatiques et modifications de la coagulabilité du sang provoquées par l'infection de sérum hépato-toxique*. C. R. de la Soc. de Biol., p. 427.
- DUGGESCHI. — *Ricerche microscopiche sul sangue*. (Rendiconti della R. Acad. dei Lincei, XII, sér. 5, 1^{er} semestre 1894).
- EBERTH und SCHIMMELBUSCH. — *Über das Verhältniss von Thrombose und Blutgerinnung*. Fortschr. d. Med., IV, p. 115-123.
- EDELBERG. — *Ueber die Wirkungen des Fibrinfermentes im Organismus* (Arch. f. experim. Pathol., XI, 283, 1880).
- EICHWALD. — *Beiträge zur Chemie der gewebebildenden Substanzen, etc.*, Berlin, 1873.
- FALK. — *Über eine Eigenschaft des Kapillarblutes* (Virchows Archiv., 59, 26, 1872).
- *Über postmortale Blutveränderungen, Vierteljahrsschrift f. ger. Med.*, V, 60, 1893.
- FELDBAUSCH. — *Der Einfluss verschiedener Stoffe auf die roten Blutkörperchen und die Bedeutung der letzteren für die Germinung* (Virchows Archiv., CLV, p. 135-164).
- FERMI. — *Die Auflöschung des Fibrins durch Salze und verdünnte Säuren* (Zeitschl. f. Biol., XXVIII, 229-236).
- FICK. — *Über die Wirkungsweise der Gerinnungsfermente* (Pflügers Archiv., XLV, 293).
- FLEIG et LEFÉBURE. — *De l'Influence de l'hypercalcification sur*

la coagulation du sang (*Journ. de Physiol. et Pathol.*, IV, p. 615, 1902).

FREDERICKSE. — *Einiges über Fibrin und Fibrinogen* (*Zeitschr.*, f. *Physiol. Chemie*, XIX).

FRÉDÉRICQ. — *Sur la Présence d'une substance coagulant à 56 degrés dans le plasma sanguin* (*Ann. de la Société de Méd. Gand. Zit. u. Jahresber. f. Tierchmie*, 1877).

— *Recherches sur la coagulation du sang* (*Bull. de l'Acad. Roy. de Belgique*, 2^e série, XXXIV, 7, 1877).

— *Recherches sur la constitution des plasmas sanguins*. Gand. Paris, Leipzig, 1878.

FREUND. — *Über die Ursache der Blutgerinnung* (*Wiener med. Jahrb.*, 1888, 258-302).

— *Über die Ausscheidung von phosphors. Kalk. als Ursache der Blutgerinnung* (*Wiener med. Jahrb.*, 1889, 554-568).

FULD. — *Über das Zeitgesetz des Fibrinferments Hofmeisters Beitræge*, II, 514.

— *Ueber die vorbedingungen der Blutgerinnung, etc.* (*Zentralbl. f. Physiol.*, XVIII, 529. 1903).

— *Neuere Arbeiten über Blutgerinnung* (*Bioch. Zentralbl.*, I, 4).

FULD und SPIRO. — *Ueber die labende und labhemmende Wirkung des Blutes* (*Zeitschr. f. Physiol. Chemie*, XXXI, 132-155, 1900).

GAGLIO. — *De l'Influence des sels sur la coagulation* (*Ann. di Chimica e di Farmacologia*, 1890, XI, 232. *Zit. u. Jahresber. f. Tierchemie*).

GAUTIER. — *Recherches sur le sang* (*Bull. de la Soc. Chir.*, XXIII, p. 530).

GLÉNARD. — *Rôle des sels de chaux dans la coagulation* (*Bull. de la Soc. Chir.*, XXIV, p. 517).

- GOETSCHEL (von). — *Vergleichende Analyse des Blutes gesunder und Septisch infizierter Schafe*, I, D. Dorpat, 1883.
- GREEN. — *On certain points connected with the coagulation of the blood* (*Journ. of Physiology*, VIII, p. 354-371, 1888).
- *Journ. of Physiology*, VIII, 372-377, 1888.
- GRIESBACH. — *Zur Frage nach der Blutgerinnung* (*Zentralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1892, p. 497).
- *Beiträge zur Kenntnis des Blutes Pflügers Arch.*, 4, p. 473-550.
- GROHMANN. — *Über die Einwirkung des zellfreien Blutplasma auf einige pflanzliche Organismen*, I, D. Dorpat, 1884.
- GROTH. — *Über die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute*, I, D. Dorpat, 1884.
- GRUBERT. — *Ein Beitrag zur Physiologie des Muskels*, I, D. Dorpat, 1883.
- GRUTZNER. — *Einige neuere Arbeiten, Detr. die Gerinnung des Blutes* (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1893, n^{os} 1 et 2).
- GURBER. — *Weisse Blutkörperchen und Blutgerinnung. Sitzungster. d. physik. med. Gesellschaft. Würzburg*, 1892, p. 95-100.
- HALLER (Alb. von). — *Elementa Physiologiæ*, II, p. 284.
- HALLIBURTON. — *On the nature of fibrin-ferment* (*Journal of Physiology*, IX, p. 229).
- *The proteids of Kidney and liver cells* (*Journal of Physiology*, XIII, 806).
- *The proteids of nervous tissus* (*Journal of Physiology*, XV, p. 80).
- *Nucleo proteids* (*Journal of Physiology*, XVIII, p. 306. *Proc. roy. Soc.*, XXXIV, p. 255 et 268, 1888).
- HALLIBURTON and PICKERING. — *The intravascular coagulation*

produced by synthesised Colloïds (Journal of Physiology, XVIII, p. 285).

- HAMMARSTEN. — *Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Nova Acta Reg. Soc. Scient. Upsal, sér. III, V, 1. Zit. u. Jahresb. f. Tierchemie, 1875.*
- *Untersuchungen über die sogen. Fibringeneratoren, etc. Upsala läkareförenings förhandlingar, XI, 1. Zit. u. Jahresb. f. Tierchemie.*
- *Über das Paraglobulin (Pflügers Arch., XVII, p. 413 et XVII, p. 35).*
- *Über das Fibrinogen I (Pflügers Arch., XIX, p. 563-622).*
- *Über das Fibrinogen II (Pflügers Arch., XXII, p. 443, 1880).*
- *Über den chemischen Verlauf der Fibringerinnung. Upsala Läkareförenings förhandlingar, XVII, 1882 (Zit. u. Jahresb. f. Tierchemie).*
- *Über den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen (Pflügers Archiv., XXX, p. 437).*
- *Die Eiweisskörper des Blutserums. Ergebnisse d. Physiol., I. Biochemie.*
- *Über die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Faserstoffgerinnung (Zeitschr. f. physiol. Chemie, XXII, p. 333, 1896).*
- *Weitere Beiträge zur Kenntniss der Fibrinbildung (Zeitschr. f. Physiol. Chemie, XXVIII, p. 98-115, 1899).*
- HAMMERSCHLAG. — *Über die Beziehungen des Fibrinfermentes zur Entstehung des Fiebers (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., XXVII, 1890).*
- HARMSSEN. — *Über die weissen Zellen im lebenden und defibrinirten Blute, I, D. Dorpat, 1894.*

- HARVEY. — *De Generatione animalium. Exercit.*, 52.
- HAUSER. — *Ein Beitrag zur Lehre von den Pathologischen Fibringerinnung.* (Deutsch. Arch. f. Klin. Med., L, p. 363-380).
- *Über die Bedeutung der sogen. Gerinnungszentren etc.* (Virchows Arch., CLIV, 335-349).
- HAYEM. — *Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés* (Arch. de Physiol., 1878, p. 71)
- *Action coagulatrice des injections de sérum.* C. R. de la Soc. de Biol., 1895, p. 227 et 237.
- *Transfusion de sang étranger.* C. R. de la Soc. de Biol., 1895, p. 295.
- *Dosage comparatif du fibrinogène et de la fibrine.* C. R. de la Soc. de Biol., 1895, p. 309.
- HAYKRAFT. — *Ein Bericht . . . , das Fibrinferment im zirkulierenden Blute nicht enthalten ist.* (Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., v. XVII).
- *Journal of Anat. and Physiol.*, XXII, p. 172-190.
- HAYKRAFT et CARLIER. — *Morphologische Verænderungen, welche im menschlichen Blut wæhrend der koagulation eintreten* (Jour. of. Anat. and Physiol., XXII, p. 582-592. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie).
- HEIDENSCHILD. — *Untersuchungen über die Wirkung des Giftes der Brillen-und Klapperschlange.* I, D. Dorpat, 1886).
- HEUBNER. — *Die Spaltung des Fibrinogens bei der Fibrigerinnung* (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., XXXIX, p. 229),
- HEWSON (W.). — *Experim. Inquiry into the properties of the blood* (Hewsons works). London, 1772.
- HEWLETT. — *Über die Einwirkung des Peptonbluses, etc.*

- (*Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.*, XXXIX, p. 307).
- HEYNSIUS. — *Über die Eiweisskörper des Blutes* (*Pflügers Archiv.*, II, 1869).
- *Der direkte Beweis, das die Blutkörperchen Fibrin liefern* (*Pflügers Archiv.*, III, p. 415, 1870).
- HIPPOCRATES. — *De Principiis aut Carnibus*, IX et X.
- HLAVA. — *Die Beziehungen der Blutplättchen, etc.* (*Arch. f. exper. Pathol.*, XVII, p. 392, 1883).
- HOFFMANN. — *Ein Beitrag. z. Physiol. u. Pathol. der farblosen Blutkörperchen*, I, D. Dorpat, 1881.
- HOLZMAN. — *Über das Wesen der Blutgerinnung.* (*Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt.*, 1885, p. 210-240).
- HOME (EWARD). — *On the Changes the blood undergoes in the act of coagulation.* *Philoph. Transact. of the Roy. Soc. London*, CVIII, 1818.
- *The Action of calcium, strontium and barium salts in preventing coagulation of the blood* (*Jour. of Physiology* [*action empêchante du calcium dans la coagulation*], XIX, p. 356-371, 1896).
- HUNTER (John). — *Versuche über das Blut.* Übersetz. von Hebenstreit, 1797, LIII, VI.
- HUYSKAM. — *Über die Eiweisskörper der Thymusdrüse* (*Zeitsch. f. Physiol. Chemie*, XXXII).
- *Zur Fibrinoglobulinfrage* (*Zeitsch. f. Physiol. Chemie*, XLIV, p. 182).
- JACOBY. — *Über die Beziehungen der Leber- und Blutveränderungen zur Antolyse* (*Zeitschrift. f. Physiol. Chemie*, XXX, p. 174, 1900).
- JAKOWICKY. — *Zur Physiologischen Wirkung der Bluttransfusion*, I, D. Dorpat, 1875.

- KEMPTNER. — *Über die Wirkung des destillierten Wassers auf dem Muskel*, I, D. Dorpat, 1883.
- KIESERITZKY. — *Die Gerinnung des Faserstoffs, etc. vergl. mit der Gerinnung der Kieselsäure*, I, D. Dorpat, 1882.
- KNAUT (VON). — *Die weissen Blutkörperchen St. Petersburger med. Wochenschr.*, 1891, n° 33.
- KNUPFER. — *Über den unlöslichen Grundstoff der Lymphdrüsen- und Leberzellen*, I, D. Dorpat, 1891.
- KOEHLER. — *Über Thrombose und Transfusion*, I, D. Dorpat, 1877.
- KOLLMANN. — *Über den Ursprung der faserstoffgebenden Substanzen des Blutes*, I, D. Dorpat, 1891.
- KOSSEL. — *Neuere Untersuchungen über die Blutgerinnung (Berl. Klin. Wochenschrift*, 1893, n° 21, p. 496).
- KOSSLER und PFEIFFER. — *Eine neue Methode der quantitativen Fibrinbestimmung (Zentralbl. f. innere Med.*, XVII, 8-14, 1896).
- KREHL. — *Versuche über Erzeugung von Fieber bei Tieren (Archiv. f. experim. Patho. u. Pharmakol.*, XXXV, 222, 1895).
- KROEGER. — *Ein Beitrag zur Physiologie des Blutes*, I, II. Dorpat, 1892.
- KRUGER (F.). — *Zur Frage der Faserstoff.*
— *Über die Leukocyten des Blutes und die Blutgerinnung. St. Petersburger med. Wochenschr.*, 1893, n° 39.
— *Leukocyten und Blutgerinnung (Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol.*, LI, 325, 1904).
- LANDOIS. — *Mikroskopische Beobachtung der Fibrinbildung aus den roten Blutkörperchen (Zentralbl. f. d. med. Wissench.*, 1874, n° 27).
- LANGSTEIN und MAYER. — *Über das Verhalten der Eiweiss-*

- kærper des Blutplasmas bei experimentellen Infektionem. Hofmeisters Beitræge*, V, 68, 1904.
- LAKER. — *Studien über die Blutscheiben*, etc. (*Wiener Sitzber.*, Bd. LXXXVI, t. III, 1892).
- LATSCHENBERGER. — *Über Dr. Freunds Theorie der Blutgerinnung* (*Wiener med. Jahrb.*, 1889, 479).
- *Noch ein mal über Dr. Freunds Theorie der Blutgerinnung* (*Wiener med. Wochenschr.*, 1889, p. 40 et 41).
- *Über die Wirkungsweise der Gerinnungsfermente* (*Zentralbl. f. Physiol.*, IV, n° 1, p. 1-10).
- LEA et GREEN. — *Some notes of the fibrinferment* (*Journ. of Physiology*, IV, p. 380-386).
- LEA et DICKINSON. — *Journ. of Physiology*, XI, p. 307.
- LEDoux. — *Recherches comparatives sur les substances principales qui suspendent la coagulation du sang* (*Arch. de Biologie*, XIV, p. 63).
- LE SOURD et PAGNIEZ. — *La Rétraction du caillot sanguin et les hématoblastes* (*Journ. de Phys. et de Pathol.*, t. IX, p. 571, 1907).
- *Recherches sur le rôle des plaquettes sanguines ou hématoblastes dans la coagulation du sang* (*Journ. de Phys. et de Pathol. générale*, t. XI, n° 1, 1909).
- LEWINSKI. — *Ueber den Gehalt des Blutplasmas an Serumglobulin*, etc. (*Pflügers Arch.*, IC.)
- LILENFIELD. — *Ueber Blutgerinnung* *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, XX, p. 89.
- *Ueber die chemische Beschaffenheit und Abstammung der Plättchen* (*Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt.*, 1891, 536-540).
- *Haematologische Untersuchungen* (*Arch. für Physiologie*, 1892, p. 146).

- LILENFIELD. — *Ueber Leukocyten und Blutgerinnung* (Arch. für Physiologie, 1892, 167).
- *Ueber den flüssigen Zustand des Blutes und die Blutgerinnung* (Arch. für Physiol., 1892, p. 550).
- *Weitere Beitræge Zur Kenntniss der Blutgerinnung* (Arch. für Physiologie, 1893, p. 560).
- LIMBOURG. — *Lösung des Fibrins in Salz lösungen* (Zeitschr. f. Physiol. Chem., XIII, p. 450, 1889).
- LOEB. — *Der Einfluss von verschiedenen Bakterien auf die Gerinnung des Blutes* (Jahresb. f. Thierchemie, 1903, XXXII, 212, 1904, XXXIV. 251).
- *Weitere Untersuchungen über Blutgerinnung* (Beitr. z. Chem. Physiol. et Pathol., 1905, V, p. 534-537).
- LUSSANA. — *Sull' origine delle Fibrine. Lo Sperimentale*, XXX, p. 577 (Zit. n. Jahresber. f. Tierchemie, 1872).
- LOEWIT. — *Ueber die Präesistenz der Blutplättchen und die Zahl der weissen Blutkörperchen in normalen Blute des Menschen* (Virchow's Arch. Bd. 117. S. 566).
- MAGENDIE. — *Traité de Physiologie*.
- MAILLARD. — *Ueber ein Kristallis. (Fibrin. Cr. CXXX, p. 192, 1900)*.
- MANTEGAZZA (Paolo). — *Sulla genesi delle fibrina nell, organismo vivente. Ricerche sperimentali* (Gazzetti Medica italiana, t. V, 1868).
- *Ricerche sperimentali sevell, origine della Fibrina sulla coagulazione del sangue* (Milano, 1871).
- *Molescott's Untersuchungen*, Bd. XI, Heft 6. (Z. Nat. des Mens u. d. Thiere, II, p. 523, 577. Zit. n. Jahresber. f. Thierchemie, 905).
- MATHEWS — *De l'Origine du fibrinogène* (Americ. Journ. of Physiol., III, p. 53-88, 1889).
- MATHIEU et URBAIN.

- MITTELBACH. — *Ueber die spezifische Drehung des Fibrinogens* (*Zeitschr. f. Physiol. Chemie*, XIX, 289-298, 1894).
- MORAWITZ. — *Zur Kenntniss der Vorstufen des Fibrin ferments* (*Hofmeisters Beiträge*, IV, 1903, p. 381).
- *Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung*, I (*Arch. f. Klin. Med.*, LXXIX, *Hofmeisters Beiträge*, V, p. 133).
- *Die Chemie der Blutgerinnung* (*Ergebnisse der Physiologie*, 1905).
- MOSSO. — *Umwandlung der roten Blutkörperchen*, etc. (*Virchows Archiv*, CIX, p. 213, 1887).
- MOSEN. — *Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen* (*Archiv. f. Anat. u. Physiol. Abt.*, 1893, p. 352-367).
- MUHLEN (VON Z.). — *Über die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes*, I. D. Dorpat, 1894.
- MULLER (Johnes). — *Handbuch d. Physiologie*, 1835, I, p. 95-96.
- *Beobachtungen zur Analyse der Lymphe des Blutes und des Chylus* (*Poggendorf Annalen*, XXV, p. 537, 1832).
- MULLER (P. Th.). — *Über chemische Veränderungen des Knochenmarks nach intraperiton (Bakteriensepsis)*. *Hofmeisters Beiträge*, VI, p. 454, 1905).
- MURASCHEW. — *Über Die Spezifität des Fibrinfermentes*, etc. (*Arch. f. Klin. Med.*, LXXX, p. 187).
- NASSE. — *Blut*, in *Wagners Wörterbuch d. Physiol.*, I, p. 104, 1842.
- NANCK. — *Über eine neue Eigenschaft der Produkte der regressiven Metamorphose*, etc., I. D. Dorpat, 1886.
- NOLF (P.). — *Archives intern. de Phys.* 1907-1908-1909.

- *La Coagulation du sang* (*Revue générale des Sciences*, XX^e année, n° 13, 1909).
- PASTA (Joseph). — *Untersuchungen über das Blut und über die Gerinnung desselben*. Leipzig, 1789.
- PEKELHARING. — *Über die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes* (*Internat. Beitr. f. Rud. Virchows Festschrift.*, 1891, I).
- *Untersuchungen über das Fibrinferment*. Amsterdam, J. Müller, 1892.
- *Über die Gerinnung des Blutes* (*Deutsche med. Wochenschr.*, 1892, p. 1133).
- *Über die beziehungen des Fibrinfermentes aus dem Blutserum zu dem Nukleoproteid, etc.* (*Zentralbl. f. Physiol.*, IX, 1895, n° 3, p. 102-111).
- PEKELHARING et HUISCAMP. — *Die Nature des Fibrinferments* (*Zeitschr. f. Physiol. Chemie*, XXXIX, p. 529-536).
- PFEIFFER. — *Fibringehalt des Blutes* (*Zeitschr. f. Klin. Med.*, XXXIII, p. 215, 1897).
- *Über den Faserstoffgehalt des leukæmischen Blutes* (*Zentralbl. f. innere Med.*, XIX, 1^{er} sept. 1898).
- *Über den Fibrinogengehalt leukæmischen Blutes* (*Zentralbl. f. innere Med.*, 809, 1904).
- PIKERING. — *Synthesised colloids and coagulation* (*Journal of Physiology*, XVIII, p. 54).
- *The coagulability of the blood of albinos* (*Journal of Physiology*, XX, p. 310).
- PLOESZ. — *Pflügers Archiv.*, VII, p. 371.
- POLLI. — *Sulla coagulazione del sangue* (*Annali de Chimica applicata alla medicina*, LXXVII, p. 250, 1872). *Ziti n. Jahresber. f. Tierchemie*, 1873.
- PRATT. — *Beobachtungen über die Gerinnungszeit des Blutes*

und die Blutplättchen (Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmacol., II, 299-306).

PRÉVOST et DUMAS. — *Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie*. Biblioth. univers., XVII, 1821.

RAUSCHENBACH. — *Über die Wechselwirkungen Zwischen Protoplasma und Blutplasma*. I. D. Dorpat, 1883.

RENNENKAMPFF (VON). — *Über die infolge intravaskul. Injektion von cytoglobin eintretenden Blutveränderungen*, I. D. Dorpat, 1891.

REYE. — *Über Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens*. I. D. Strasbourg, 1898.

RICHARDSON. — *The Cause of the coagulation of the blood*, 1858.

RIESS. — *Zur Pathologischen anatomie des Blutes* (Arch. f. Anat. und Physiol., 1872, S. 237).

RINGER et SAINSBURY. — *The influence of certain salts upon the act of clotting* (Journal of Physiology, XI, p. 369).

ROLLET. — *Physiol. des Blutes* (Hermanns Handbuch d. Physiol., IV, 1, 1880).

RULOT. — *Arch. Intern. de Physiologie*, I, 1905.

RUCHEL et SPITTA. — *Einige Beobachtungen über Blutgerinnung und Leukocyten* (Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., II, p. 285-289).

SABBATANI. — *Calcio e Citrati nella coagulazione del sangue*. Atti. della R. Accademia delle Sc. di Torino, XXXVI, 18 novembre 1900 (Zentralbl. f. Physiol.)

— *Il Calcio-Ione nella coagulazione del sangue*. Atti della R. Acc. delle Sc. di Torino, 15 Giugno, 1902.

— *Il Policlinico*, IX, 15, 1902.

— *Le Calcium-ion dans la coagulation du sang*. C. R. de la Soc. de Biol., 1902, p. 716.

- *Ricerche biologiche sul Calcio* (Archivio vol. di Biol., XXXIX, 1903).
- SACHSSENDAHL. — *Über gelöstes Hæmoglobin im Zirkulierenden Blute*. I. D. Dorpat, 1880.
- SALKOWSKI. — *Zeitschr. f. Biol.*, VII, 92, 1889.
- SALVIOLI (Ignazio). — *Della partecipazione dei leucociti nella coagulazione del sangue* (Arch. per le Scienze Mediche, XIX, 11-13).
- SAMSON (E.-V.). — *Himmelstjerna Experimentelle Studien über das Blute*. I. D. Dorpat, 1880.
- SAMSON (J.-V.). — *Himmelstjerna. Über leukæmisches Blut*, etc. I. D. Dorpat, 1885.
- SCHAFER. — *Experiments on the conditions of coagulation of fibrinogen* (Journal of Physiology, XVII, p. 18, 1895).
- SCHITTENHELM et BODANG. — *Beitræg zur Frage der Blutgerinnung mit besonderer Berücksichtigung der Hirudinwirkung* (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1906, LIV, p. 217-244).
- SCHMIDT (Alex.). — *Ueber den flüssigen Zustand des Blutes im organismus* (Centralblatt für Physiologie, IV, p. 257).
- *Zur Blutlehre*, 1892.
- *Weitere Beitræge zur Blutlehre*, 1895.
- *Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung* (Pflüger's Arch. Bd. VI, IX, XI).
- SCHMIEDEBERG. — *Über die Elementarformen einiger Eiweißkörper* (Arch. f. exp. Pathol., XXXIX, p. 1897).
- SCHROEDER van der KOLK. — *Diss. de sanguinis coagulationis historia*, etc. Groningen, 1820.
- SCHWALBE (E.). — *Untersuchungen zur Blutgerinnung (Beitræge zur Chemie und Morphologie der Koagulation der Blutes*. Braunschweig, 1900.

- *Der Einfluss der Salzlösungen auf die Morphologie der Gerinnung* (Munch. med. Wochenschr., 1901, p. 377).
- SCUDAMORE. — *Versuch über das Blut. Übersetzt von Gambihler u. Heusinger*, 1826.
- SILBERMANN. — *Über intravitale Blutgerinnung, etc.* (Deutsche med. Wochenschr., 1888, n° 25).
- SNEE, HUTCHINSON. — *Ueber die Physikal. Natur der Blutkoagulation. Proc. of Royal Soc.*, XX, p. 445.
- STASSANO. — *Nuove esperienze sulla coagulazione del sangue.* (Il Movimento Med. Chir. Napoli, XVI, fas. 3, 1884.)
- *Rôle des diverses espèces de leucocytes dans la coagulation du sang.* C. R. de la Soc. de Biol., 14 nov. 1903.
- STASSANO et BILLON. — *La Teneur du sang en fibrin-ferment est proportionnelle à sa richesse en leucocytes.* (C. R. de la Soc. de Biol., 25 avril 1903.)
- *Etude sur la leucocytose.* C. R. de la Soc. de Biol. 25 avril 1903.
- STASSANO et DAUMAS. — *Du Rôle double du calcium dans la coagulation du sang et de la lymphe.* C. R. de l'Acad. des Sciences, 11 avril 1910.
- STODEL (G.). — *Influence de la dilution sur le temps de coagulation du sang « in vitro ».* C. R. de la Soc. de Biol., 14 nov. 1903.
- STRAUCH. — *Kontrollversuche zur Blutgerinnungstheorie von Dr E. Freund*, I. D. Dorpat, 1889.
- VINCI (G.) et CHRISTONI (A.). — *Recherches expérimentales sur le rôle des plaquettes* (Arch. intern. de Phys., vol. VIII, fas. 1, 104-109).
- VIRCHOW. — *Gesammelte Abhandlungen* 1856. *Über den Faserstoff*, 1845, p. 59-66.

- WALTHER. — *Über Ficks Theorie der Lab.virkung und Blutgerinnung* (Pflügers Arch., XXXIX, p. 529-536).
- WELTI. — *Ueber Todesursachen nach Verbrennungen* (Ziegler's Beiträge, Bd. IV, S. 520).
- WISTINGHAUSEN (VON). — *Über einige die Faserstoffgerinnung befördernde Substanzen*, I. D. Dorpat, 1889.
- WOOLDRIDGE. — *Zur gerinnung des Blutes* (Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1883, p. 389-393).
- *Beobachtungen über die Koagulation des Blutes*, (Journal of Physiology, IV, p. 367-369, 1884).
- *Über einen neuen Stoff des Blutplasmas* (Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt., 1881, p. 313).
- *Übersicht einer Theorie der Blutgerinnung* (Beitl. zur i'hyiol, Festschrift f. c. Ludwig, 1887, p. 221).
- *Beiträge zur Lehre von der Gerinnung* (Archiv. f. Anat. u. Physiol., 1888, p. 174).
- *De Gerinnungs frage* (Journal of Physiology, X, p. 329-340).
- *Die Gerinnung des Blutes* (Deutsch. von M. v. Frey. Leipzig, 1891).
- *Zur Frage der Blutgerinnung* (Zeitschr. f. Biol., XXIV, p. 562-563).
- WRIGHT. — *A Study of the intravascular coagulation produced by the injection of Wooldridge's tissuefibrinogen*. Proc. roy. Soc. ir. Ac. [3], 2, p. 117.
- *On the leucocytes of peptone and other varieties of liquid extravascular blood*. Proc. roy. Soc., LII, p. 564.
- *A contribution to the study of the coagulation of the blood* (Journal of Pathology and Bacteriology, 1893 p. 434).
- A. Drumas

WUNDERLICH. — *Versuch einer pathol. (Physiol. des Blutes.*
Stuttgart, 1845).

ZANFROGNI. — *Contributo allo studio della coagulazione del*
sangue. (Boll. dell. Soc. med. Chir. de Modena, IV,
f 1, 1900-1901).

ZIEGLER. — *Neue Arbeiten über Blutgerinnung* (Zentralbl. f.
Allg. Pathol., IV, 1893).

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

1.^{re} LE LEUCOCYTE ET SES GRANULATIONS

2.^{re} LA FERMENTATION DE L'URÉE — L'URÉASE

Vu et approuvé :

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

PAUL APPELL

Vu et permis d'imprimer :

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

L. LIARD

Imp. HOLLIER HENRY, 26, Rue Monsieur-le-Prince, Paris.

